

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1921-1922

N° 145

DE
QUELQUES ACCIDENTS D'INTOLÉRANCE
ACQUISE A LA QUININE
AU COURS DU TRAITEMENT DU PALUDISME

(Essai de pathogénie)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 5 Juillet 1922

PAR

Jean-Albert-Louis VIELLE

Né à Pey (Landes), le 3 novembre 1896.

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur	Président
		DENUCÉ, professeur	Juges.
		DUPÉRIÉ, agrégé	
		DUVERGEY, agrégé	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET

17, RUE POQUELIN-MOLIERE, 17

1922

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1921-1922

N° 145

DE
QUELQUES ACCIDENTS D'INTOLÉRANCE
ACQUISE A LA QUININE
AU COURS DU TRAITEMENT DU PALUDISME

(Essai de pathogénie)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 5 Juillet 1922

PAR

Jean-Albert-Louis VIELLE

Né à Pey (Landes), le 3 novembre 1896.



Examineurs de la Thèse

MM. SABRAZÈS, professeur	Président
DENUCE, professeur	{ Juges.
DUPÉRIÉ, agrégé	
DUVERGEY, agrégé	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET

17, RUE POQUELIN-MOLIÈRE, 17

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANE LONGUE, BADAL, JOLYET, PITRES, GUILLAUD.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	ARNOZAN.	Zoologie et parasitologie....	MANDOUL.
	CASSAET.	Médecine expérimentale...	FERRÉ.
Clinique chirurgicale...	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique...	LAGRANGE
	VILAR.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	DENUCÉ
Pathologie et thérapeutique générales.....	CRUCHET.	Clinique gynécologique.....	BÉGOUIN.
Clinique d'accouchement.	RIVIÈRE.	Clinique médicale des maladies des enfants.....	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique.....	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGÈS.
Anatomie.....	PICQUÉ.	Physique pharmaceutique...	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques.....	LE DANTEC.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	W. DUBREUILH.
Hygiène.....	AUCHE.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	POUSSON.
Médecine légale et déontologie.....	VERGER.	Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Physique biologique et clinique d'électricité médicale.....	BERGONIÉ.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURE.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	BARTHE.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.		
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM. PRINCETEAU — GUYOT. — LABAT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie et embryologie.....	N.	Médecine générale.....	LEURET.
Histologie.....	N.		DUPERIÉ.
Physiologie.....	LACOSTE (chargé).		CREYX.
Anatomie pathologique.	DELAUNAY.	Maladies mentales.....	MICHELEAU.
Parasitologie et sciences naturelles.....	MURATET.	Médecine légale.....	PERRENS.
	R. SIGALAS (chargé).		LANDE.
Physique biologique et médicale.....	N.	Chirurgie générale.....	ROCHER.
Chimie biologique et médicale.....	RÉCHOU.		DUVERGEY.
	N.	Obstétrique.....	PAPIN.
Médecine générale.....	PETGES.	Ophtalmologie.....	PERY.
	J. CARLES.	Pharmacie.....	FAUGÈRE.
	MAURIAC.		TEULIÈRES.
			N.

CHARGÉS DE COURS :

Cours de Clinique dentaire.....	MM. CAVALIÉ.
Cours complémentaire de Thérapeutique et Pharmacologie.....	CARLES.
Cours complémentaire de Médecine opératoire.....	VENOT.
Cours complémentaire d'Accouchements.....	PERY.
Cours complémentaire d'Ophtalmologie.....	CABANNES.
Cours complémentaire de Puériculture.....	ANDERODIAS.
Cours complémentaire de Climatologie et Hydrologie médicale....	SELLIER.
Cours complémentaire de Démonstrations et Préparations pharmaceut.	LABAT.
Cours complémentaire de Chimie.....	RANGIER.
Cours complémentaire de Vénérologie.....	PETGES.
Cours complémentaire de Pathologie interne.....	MAURIAC.
Cours complémentaire d'Orthopédie chez l'adulte, pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.....	ROCHER.
Cours complément ^{re} annexe. — Prothèse et rééducation profession ^{lle}	GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE
LE DOCTEUR ALBERT VIELLE

ET

A MA MÈRE

Faible témoignage de mon infinie reconnaissance.

A MES FRÈRES

LE DOCTEUR GEORGES VIELLE

*Médecin-major de 1^{re} classe,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

ET LE DOCTEUR EUGÈNE VIELLE

A MA SOEUR

A MA BELLE-SOEUR ET A MON BEAU-FRÈRE

A MA NIÈCE ET A MES NEVEUX

A MON ONCLE ET A MES TANTES

MEIS ET AMICIS

A MES CAMARADES DE L'ARMÉE D'ORIENT

A LA MÉMOIRE DE TOUS MES CAMARADES

MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

A TOUS MES MAÎTRES

DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR AUGISTROU

Médecin des Hôpitaux.

Qui fut pour moi un maître et un ami.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. DUPÉRIÉ

*Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux.*

Hommage de notre reconnaissance pour
l'accueil qu'il nous fit et pour nous avoir
donné le sujet de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. CHAVANNAZ

*Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Chirurgien des Hôpitaux,
Membre correspondant de la Société de chirurgie de Paris,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Hommage de notre reconnaissance pour
l'intérêt qu'il n'a cessé de nous témoigner
et en souvenir de son enseignement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. CASSAËT

*Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Dont nous sommes fier d'avoir été l'élève.
Nous le remercions de tout cœur pour ses
belles leçons cliniques et pour l'accueil qu'il
nous a fait dans son service.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SABRAZÈS

*Professeur d'Anatomie pathologique et de microscopie clinique
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Avec toute notre reconnaissance pour
l'honneur qu'il nous fait en présidant cette
thèse.

AVANT-PROPOS

Au début de ce travail qui termine notre vie d'étudiant, nous tenons à remercier tous les maîtres qui nous ont guidé dans nos études médicales.

M. le professeur Cassaët fut notre premier maître en médecine. A notre retour des armées, nous avons continué à être son élève; son enseignement nous fut des plus profitables. Nous avons pu apprécier sa grande valeur scientifique associée à son grand esprit d'observation et à son bon sens clinique. Nous le remercions de tout cœur pour la bienveillance qu'il a eue à notre égard.

M. le professeur Chavannaz a droit à toute notre reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a fait dans son service et l'intérêt qu'il nous a témoigné. Sa méthode d'examen, son diagnostic précis, sa conscience professionnelle et sa maîtrise chirurgicale nous ont vivement séduit. Nous lui sommes redevable de ce que nous savons en pathologie externe.

M. le professeur agrégé Dupérié nous guida dans la délicate pratique de la médecine chez les enfants. Nous avons suivi avec beaucoup d'intérêt ses leçons théoriques et cliniques. Il nous fit le meilleur accueil dans son laboratoire et nous donna le sujet et les observations de cette thèse. C'est à lui que revient tout le mérite de ce qu'elle peut avoir de bon. Nous lui adressons nos plus vifs remerciements.

Les magistrales leçons de M. le professeur Sabrazès, dont on connaît la grande autorité en médecine, nous permirent d'acquérir les notions que nous possédons en hématologie. Nous avons admiré sa haute érudition, et son enseignement au lit du malade

nous fut des plus précieux. Il nous fait aujourd'hui le grand honneur de présider cette thèse. Nous lui adressons l'hommage de notre profonde reconnaissance.

A tous nos maîtres des hôpitaux et de la Faculté, plus particulièrement MM. les professeurs Mousous, Moure, Lagrange, W. Dubreuilh, Rivière, MM. les professeurs agrégés Rocher et Teulières, MM. Bousquet et Augistrou, médecins des hôpitaux, nous adressons nos vifs sentiments de gratitude.

Nous ne saurions terminer sans remercier tous nos camarades d'études : MM. Darmaillacq, Despons, Dupin, De Rocca-Dabadie, Dupaya, Dubecq, Honton, Larrouy et Peyre qui furent pour nous d'excellents amis. Leur amitié est de celles qu'on n'oublie pas.

DE

QUELQUES ACCIDENTS D'INTOLÉRANCE

ACQUISE A LA QUININE

AU COURS DU TRAITEMENT DU PALUDISME

(Essai de pathogénie)

INTRODUCTION

M. le professeur agrégé Dupérié nous a fait l'honneur de nous confier, pour la rédaction de notre thèse, plusieurs observations d'intolérance à la quinine qu'il a recueillies à l'Hôpital de paludéens de Bétharram.

Dans un premier ordre de faits, des paludéens se sont sensibilisés à ce médicament et la quinine, autrefois très bien supportée, provoquait chez eux, à chaque ingestion, même à doses très faibles, des accidents cutanés (érythème, urticaire, purpura).

Dans une deuxième série de faits, il s'agissait d'hémoglobi-

nurie pour laquelle la quinine a paru jouer un rôle important.

Après quelques généralités, nous essaierons de montrer la pathogénie de ces phénomènes.

Nous insisterons surtout sur les réactions cutanées, car les recherches faites par le professeur agrégé Dupérié viennent à l'appui des travaux de Widal sur le rôle du choc hémoclasique dans les éruptions médicamenteuses. Pour l'hémoglobininurie, nous nous bornerons à quelques points particuliers qui nous ont paru intéressants (forme du parasitisme, fragilité globulaire et érythrolyse), nos observations ne nous apportant pas une solution nette du problème.

Nous nous excusons à l'avance de tous les défauts de cette thèse sur un sujet si vaste, nous retranchant derrière le mot de La Bruyère : « Ceux qui n'écrivent que pour satisfaire à un devoir ont droit à l'indulgence des juges et des lecteurs. »

CHAPITRE PREMIER

Généralités. — Historique.

« Par cela même qu'elle est un médicament énergique, la quinine est susceptible de devenir un poison. La nature en a doté les cinchonas pour se défendre contre les ravages des insectes. Mais la quinine faite pour l'arbre, comme le disait Briquet, est devenue un médicament grâce à l'esprit inventif et expérimentateur de l'homme. Il s'ensuit qu'elle soit novice aux organismes animaux, particulièrement aux êtres inférieurs » (Delioux de Savignac, in *Dictionnaire de Dechambre*).

Des essais hasardeux ou des imprudences ont montré chez l'homme les effets toxiques de ce sel. La quinine a une prédilection marquée pour le système nerveux et les organes des sens. Elle peut donner depuis la céphalée jusqu'à l'ivresse et le collapsus, sans compter les troubles de la vue et de l'ouïe. Elle produit des troubles gastro-intestinaux, etc. Nous étudierons seulement deux sortes d'accidents imputables à ce sel :

A. Les éruptions cutanées;

B. L'hémoglobinurie.

A. Les éruptions quiniques.

L'intolérance médicamenteuse, soit naturelle, soit acquise, est un fait bien connu et un grand nombre de médicaments déterminent des troubles cutanés chez des personnes particulièrement sensibles. La quinine ne fait pas exception, et comme

l'aspirine ou l'antipyrine, elle peut déterminer des accidents du côté de la peau.

Il s'agit le plus souvent d'idiosyncrasie, c'est-à-dire que ce sel produit à la première ingestion chez certaines personnes pré-disposées des troubles morbides que n'explique pas la dose ingérée. Parfois une sensibilisation acquise de l'organisme est nécessaire. On dit qu'il y a anaphylaxie, c'est ce que nous étudierons plus en détail au chapitre de la pathogénie.

Chevallier le premier, en 1860, a étudié les éruptions dues à la quinine. La même année, Daubeuf les étudiait dans le service du docteur Bouchet. En 1862, Bazin étudia les éruptions médicamenteuses en général qu'il appela les « éruptions pathogénétiques » ; la quinine était pour cet auteur une des causes déterminantes.

En 1881, Karl Dank et Ackerman signalèrent l'eczéma quinique. P. Levassor, en 1885, rapporte les formes scarlatineuses, rubéoliques, purpuriques des exanthèmes consécutifs à l'ingestion de quinine. En 1887, Prince Morrow fit un travail important sur les « Drug eruptions », et en 1896, Oudjan, dans sa thèse, lui fait de larges emprunts pour décrire les éruptions quiniques urticariennes, papuleuses, eczématiformes, etc. La même année, Bazelis, dans sa thèse sur les accidents dus au sulfate de quinine, cite plusieurs cas de ce genre.

Depuis lors, les observations se multiplient et nous n'avons pas l'intention de les citer toutes. A propos d'un cas personnel, Wood a fait l'analyse de 60 cas dans la *Thérapeutic Gazette de Michigan* (january 1902, p. 10). De nombreux renseignements lui seront empruntés pour la description des types éruptifs.

Depuis lors, de nombreuses communications ont été faites, surtout par des auteurs américains. Nous signalerons les plus récentes.

Un cas d'eczéma localisé à la face, consécutif à l'absorption de sulfate de quinine, a été signalé par Gaucher et Gougerot en 1912.

Thibierge, en 1906, a publié un cas d'éruption bulleuse à

élément unique chez une femme sensible à la quinine et à l'antipyrine. En 1917, Héran et Saint-Girons, Footner en 1918, Edlavitch, Boerner, O'Malley et de Wayne en 1919, ont publié des cas d'éruptions quiniques, étudiés surtout au point de vue anaphylactique. Tous signalent la diversité des éruptions cutanées dues à ce sel. M. Brocq, dans son *Précis atlas de dermatologie* (1921), écrit ce qui suit : « La forme la plus fréquente de l'éruption quinique est l'érythème, qui peut être scarlatini-forme, rubéolique ou érysipélateux; il est localisé à la face et au cou, ou généralisé. On a observé des éruptions urticariennes, papuleuses, lichenoïdes, vésiculeuses, eczématiformes, bulleuses, pétéchiales et gangreneuses... » C'est l'opinion des divers dermatologistes, W. Dubreuilh, Darier, etc.

Nous rapportant à l'analyse de Wood et en tenant compte des publications récentes que nous avons retrouvées, nous arrivons aux conclusions suivantes :

Le type le plus fréquent des éruptions quiniques est l'érythème. Il est formé de placards rouges, de dimensions très diverses, légèrement saillants. Il peut être formé de placards beaucoup plus petits et plus réguliers, ayant la forme et la dimension d'une lentille, simulant alors, sur le corps, l'aspect de la roséole.

Le prurit est violent. Il est localisé à la face, au cou, aux avant-bras, mais peut se voir sur tout le corps. Bazelis signale la fréquence de cette forme et Wood en cite 18 cas dans sa statistique de 60 observations. Cet érythème est aussi souvent du type scarlatin. Débutant par des taches rouges, il s'étend généralement à la totalité des téguments, et le malade présente alors un rash généralisé couleur de homard. La desquamation peut suivre ou manquer. Wood en signale 10 cas. Un des malades que nous citons en présente un exemple. Il apparut nettement dans les observations de O'Malley et de Wayne. Le prurit est toujours violent. Les muqueuses peuvent être atteintes et avec une gorge rouge la confusion est facile avec la scarlatine.

L'urticaire est ensuite la forme la plus fréquente. L'auteur américain précité en note 9 cas. Nos 2 malades en présen-

tèrent. Il s'agit de papules typiques, saillantes, arrondies ou polycycliques à centre blanchâtre, à périphérie rosée. Le prurit est intense. Toutes ces formes peuvent être mixtes. On voit souvent l'érythème coexister avec l'urticaire. Dans l'observation II, notre malade eut en même temps du purpura. Wood en signale 3 cas.

La forme purpurique est moins fréquente. Elle apparut dans une de nos observations. Ce type pétéchiial peut être régulier et symétrique, ou bien être formé de foyers hémorragiques disséminés et irréguliers. Bieraud en a publié 1 cas en 1913. Wood en compte 5 cas. On peut voir une gangrène consécutive.

Les formes bulleuses sont rares. Dans nos recherches bibliographiques, nous en avons vu relater 5 à 6 cas dont une observation de Thibierge à élément unique chez une femme également sensible à l'antipyrine.

Enfin Wood ne signale l'eczéma quinique qu'une seule fois. Gaucher et Gougerot en ont publié 1 cas (Société de dermatologie, 1912), localisé à la face et aux paupières. La quinine réveilla une dermatite eczématiforme dans notre observation II.

Schenk et Can ont cité chacun 1 cas de coryza quinique.

En résumé, il nous semble que la forme habituelle est l'érythème qui prend souvent le type scarlatin. L'urticaire est fréquente. Le purpura se voit moins souvent. L'eczéma est rare. Il n'y a pas de localisation élective. La face et les membres sont atteints dans la plupart des cas, mais l'éruption est aussi souvent généralisée.

La durée des réactions est variable. Elles persistent le plus souvent vingt-quatre à quarante-huit heures. On les a vues disparaître au bout de cinq heures (Creuzé) et persister cinq semaines (Johnston).

La dose nocive est souvent faible, quelques centigrammes suffisent, parfois quelques milligrammes (W. Robney).

L'apparition de l'éruption peut suivre immédiatement l'ingestion; le plus souvent, elle apparaît dans les deux heures qui suivent. Daubeuf l'aurait vue survenir au bout de huit jours?

La desquamation a été notée dans plusieurs cas.

L'âge et le sexe ne jouent aucun rôle. Homme, femme, enfant ou vieillard peuvent en présenter. Denning en a vu à 7 ans. Levassor et Hemming à 65 ans. Le plus souvent, il s'agit d'idiosyncrasie (Observation type de Hérán et Saint-Girons). L'intolérance acquise est plus rare. Nous l'avons retrouvée dans seulement une dizaine de cas. Il s'agit souvent de paludéens, mais ceci est dû simplement à ce que ce médicament est surtout prescrit dans la malaria; mais cette affection n'est pas nécessaire.

Nous serons bref dans le diagnostic différentiel, qui demanderait un grand développement. La confusion a été faite avec la scarlatine, divers rashes, et la syphilis dans le type bulleux (Haralamb). Ce diagnostic est parfois très simple si le malade est intelligent ou prévenu, car une première éruption retrouvée dans les antécédents peut éclairer le médecin. Il est à faire avec l'érythème paludéen et les syndromes hémorragipares purement malariens. Parfois, il devient très difficile. On se guidera sur les caractères de l'apparition de l'éruption, sa disparition quand on cesse la médication, sa réapparition avec la reprise de la quinine.

Les antécédents sont les meilleurs guides; la présence de quinine décelée dans les urines par le réactif de Tanret pourra éveiller des soupçons. L'intégrité des muqueuses est précieuse, mais peut manquer.

La pathogénie de ces troubles, actuellement rattachés aux phénomènes de « choc », sera étudiée au chapitre III.

B. Hémoglobinurie et quinine.

Nous n'avons pas l'intention de trancher, d'après quelques observations, un des problèmes les plus discutés de la pathologie exotique. Son étude demanderait un travail considérable. Nous voulons simplement relater quelques cas de libieuse hémoglobinurique dans lesquels la quinine nous a semblé jouer un rôle évident.

La fièvre hémoglobinurique est une affection résultant d'un

processus hémolytique rapide et intense, caractérisé cliniquement par une hémoglobinurie brusque avec fièvre, ictère et vomissements bilieux (Paisseau). Des médecins de la marine française, Lebeau et Daullé, à Mayotte et Nossi Bé; Leroy de Méricourt, à Madagascar, isolèrent ce syndrome, de 1850 à 1853. La symptomatologie de l'affection est bien connue, la pathogénie en est très discutée. A l'heure actuelle, on admet que l'hémoglobinhémie est le premier stade du syndrome, mais les causes déterminantes et occasionnelles sont différentes suivant les auteurs. Nous étudierons surtout le rôle de la quinine.

L'École hellène montra la première que la quinine pouvait produire l'hémoglobinurie chez des paludéens. Verettas en signala le premier cas en 1858, Konsolas (1859), Papavassiliou (1861), Rizopoulos (1872), Karamitsas (1874) publient ensuite des faits analogues. A leur suite, les médecins italiens confirment cette donnée et, en 1878, Tomaselli devient un des champions de la théorie quinique. Moscato, Pampoukis, Pispiris, Kanellis publient de nouveaux cas. Vers 1900, Koch, Plehn, Cardamatis soutiennent à nouveau cette théorie. A cette époque, Marchoux arrive aux mêmes conclusions. D'ailleurs les médecins français avaient remarqué ces faits dans les colonies comme les Antilles ou Nossi-Bé, etc., où les créoles attribuent à la quinine les « accès jaunes ». Carreau, en 1891, avait étudié cette affection à Pointe-à-Pitre.

En 1905, le rapport de Regnault n'apporte pas de solution à la question. Vers 1906-1907, Vincent, Dopter, Le Moal, Clarac, Salanoue-Ipin étudient le rôle de la quinine qui, pour eux, joue une part énorme dans le syndrome, sans cependant pouvoir dire, avec Koch et Tomaselli, qu'il s'agit d'une simple intoxication quinique. Depuis lors, beaucoup d'auteurs, W. Ross and Low, par exemple, publient des observations de bilieuse quinique.

En 1916-1919, la campagne de Macédoine fait observer de nombreux cas de cette affection, mais une solution définitive n'est pas trouvée. La quinine joue un rôle, sinon nécessaire, au moins d'appoint (P. Carnot, *Paris médical*, 1917).

Comme le dit Clarac, il est rare de trouver un accès de

bilieuse vierge de quinine, mais il est aussi difficile de faire parfois la part des choses.

La quinine, dans certains cas, ne semble jouer aucun rôle, parfois son action est discutable; dans certaines observations elle a été néfaste.

L'étudiant cité par Karamitsas présentait de l'hémoglobinurie avec 30 centigrammes de quinine. Koch a cité des cas analogues avec 30 centigrammes et 50 centigrammes. Ziemann a vu la quinine provoquer, à la dose de 1 centigramme, une bilieuse chez un paludéen. Gouzien a cité plusieurs cas d'hémoglobinurie quinique en 1900. Cet accident n'arrive que chez des paludéens; en dehors de la malaria, on ne l'aurait observé que trois à quatre fois (chez des typhiques et un leucémique).

Les arguments invoqués par les partisans de la théorie quinique sont :

1° L'absorption de quinine est suivie d'hémoglobinurie qui disparaît si on cesse cette médication;

2° La quinine, dans un accès, est inefficace et même nuisible;

3° La quinine est un hémolysant (nous étudierons ce point particulier avec la pathogénie).

Les objections n'ont pas manqué. En effet, disent les détracteurs de cette conception :

1° Cette affection existait du temps d'Hippocrate et le quina n'était pas connu en Europe. Il est vrai que les fèves fraîches (Cardamatis) peuvent provoquer l'hémoglobinurie, et qu'il existe une hémoglobinurie *a frigore*. De quoi voulait parler Hippocrate en décrivant les urines noires ?

2° On a vu de la bilieuse sans prise de quinine (28 cas de Cardamatis, 24 de Pelhn). Ziemann l'a observée chez les noirs du Togo qui ne connaissaient pas la quinine. A l'heure actuelle, la quinine est donnée *larga manu* aux paludéens et il y a relativement peu de bilieuse;

3° Certains voient dans ce médicament le traitement héroïque du syndrome.

La quinine n'expliquant pas tous les cas, on a cherché d'autres

pathogénies. Manson et Yersin croient à une maladie autonome à germe encore inconnu. Pour d'autres, il s'agissait d'une forme pernicieuse de la malaria. Nous n'étudierons pas ces théories. Nous avons réservé pour la fin l'opinion de Stephens et Christophers, Firket, Le Dantec, Gouzien, qui nous paraît la plus plausible. Elle concorde avec les idées de Marchoux, Laveran, etc., et Vincent et J. Rieux, dans le récent traité de pathologie interne, adoptent cette façon de voir (*Traité de médecine*, Vidal, Roger, Teissier, t. V, 1922). Il s'agit de « parapaludisme ».

La maladie se développerait chez des paludéens qui, par suite des attaques incessantes de la malaria, présentent un état dyscrasique du sang tel que les globules rouges fondent au moindre traumatisme (Le Dantec). Chez ces malades à sang adultéré, la quinine ou une autre cause occasionnelle provoquerait un accès voisin de l'hémoglobinurie paroxystique, ceci par un mécanisme encore mal élucidé. Le froid, la fatigue agiraient de la même façon.

Nous pouvons conclure de tous ces faits :

La théorie de l'intoxication quinique pure est insoutenable. « Pas de bilieuse sans malaria. » Ce médicament joue un rôle occasionnel comme le froid, mais elle exige un terrain préparé par la malaria. Cette affection n'a pas une étiologie univoque ; c'est un syndrome qui peut être provoqué par la quinine, mais que d'autres causes peuvent déclancher.

On peut dire avec Vincent et Rieux (1922) : « Étiologiquement c'est un syndrome survenant le plus souvent chez des paludéens à l'occasion d'une prise de quinine, ou d'une autre cause (froid, médicaments...) »

Beaucoup d'auteurs voient dans cette action quinique un fait d'intolérance comme l'idiosyncrasie. Ainsi Gouzien cite l'exemple des créoles blancs et des métis des Antilles et de Nossi-Bé, qui offrent une idiosyncrasie remarquable à ce médicament qui détermine chez eux de l'hémoglobinurie à faibles doses.

La quinine est chez eux l'objet d'une terreur qui ne saurait être une superstition, mais qui est fondée sur des cas d'hémoglobinurie quinique. Pour eux, l'hérédité entre en jeu, car

enfants comme adultes accusent la même susceptibilité. Ils ont de « l'hémolysophilie permanente » par rapport aux blancs qui ont de « l'hémolysophilie transitoire » (Gouzien). Dans le premier cas, « l'idiosyncrasie est le lot inhérent à toute une collection d'individus soumis, à travers des générations successives, aux mêmes influences d'ordre divers ». Dans le second cas, « elle ne se révèle que passagèrement chez des personnes exposées, pendant un laps de temps limité, aux causes de l'hémolyse et cesse de se manifester dès que ces circonstances ont disparu et que le terrain individuel s'est raffermi (Gouzien).

En somme, il existe une hémoglobinurie quinique qui exige une prédisposition naturelle ou acquise, mais elle ne se manifeste que chez des sujets ayant subi l'imprégnation palustre.

Nous essaierons dans le chapitre III de montrer le mode d'action de la quinine.

CHAPITRE II

Observations.

OBSERVATION I

Professeur agrégé DUPÉRIÉ.

D..., 20 ans, sans antécédents pathologiques personnels ni héréditaires; en particulier, n'a jamais eu d'urticaire. Envoyé à l'armée d'Orient en août 1915, où il séjourne jusqu'en juillet 1917. Pas d'accès fébrile à Salonique, mais courbature avec température. Depuis le printemps 1916, il prenait régulièrement de la quinine préventive (deux comprimés par jour de 25 centigrammes) sans malaise jusqu'en juillet 1916. Vers la fin de ce mois, un soir, deux heures environ après avoir absorbé les deux comprimés, il ressent un prurit généralisé, a de violentes coliques, de la diarrhée liquide et tout son corps devient rouge; son état est tel qu'on cesse de lui donner de la quinine.

Près d'un an après, en juin 1917, à son dépôt régimentaire, on lui donne un cachet préventif; le soir même, urticaire généralisé, prurit, vomissements; l'usage de la quinine est de nouveau abandonné. Il est rapatrié pour fin de séjour en Orient, fin juillet 1917. En France, en mai 1918, sur le front, à la suite de fortes fatigues, apparition d'accès fébriles du type tierce, mais avec faibles élévations thermiques (38 degrés à 39 degrés). On méconnaît le paludisme. D... est évacué par train sanitaire avec le diagnostic de grippe; on a constaté alors une température de 40°5.

Il est hospitalisé à Bétharram le 26 mai 1918.

D... est un garçon anémié et amaigri (il aurait perdu 7 kilos en un mois). Son état général est médiocre. Il tousse d'une toux quinteuse,

avec expectoration muco-purulente ; le thorax est très amaigri, l'hémithorax droit est voussuré à la base ; à l'auscultation, rudesse respiratoire généralisée, ronchus et sibilances avec quelques râles fins aux deux bases. Le pouls est instable, la tension artérielle faible, mais les bruits du cœur normaux. Le foie et la rate ne sont pas sensiblement augmentés de volume. La recherche du bacille de Koch dans les crachats est négative. On reste assez fâcheusement impressionné par son état général, lorsque, le 4 juin, il fait un accès fébrile, à allure nettement palustre, avec élévation thermique à 40 degrés. L'examen du sang montre la présence du *plasmodium vivax* (corps amiboïdes polymorphes et schizontes pigmentés). Le traitement quinique est institué. Le 5 juin au soir, prise de 1 gramme de quinine en solution ; pas d'incident.

Le 6 juin, à 10 heures du matin, prise de 1 gramme de quinine en solution ; une demi-heure après, violent malaise, nausées, aspect vultueux et œdème de la face, des mains, dilatation pupillaire ; peu après, vomissements, angoisse précordiale, prurit intense et apparition d'une éruption urticarienne généralisée ; le malade est complètement rouge ; douleurs abdominales et diarrhée liquide. On interrompt le traitement ; le soir, tout est rentré dans l'ordre. La température est à 39 degrés. La recherche de l'élimination de la quinine est faite avec le réactif de Tanrèt ; elle montre une élimination sensiblement normale.

Le 8 juin, l'élimination urinaire de la quinine est terminée. On fait prendre au malade un cachet protecteur (avec 5 milligrammes de bichlorhydrate de quinine et 50 centigrammes de bicarbonate de soude), puis, une heure après, un cachet thérapeutique de 10 centigrammes de quinine. Pas d'incident. Le 9 juin, une heure après l'ingestion d'un cachet protecteur identique, prise de quinine (20 centigrammes).

Pas d'incident.

Le 10 juin, une heure après le cachet protecteur, prise de 40 centigrammes de quinine. Vers 13 heures, deux heures après, œdème des extrémités, aspect vultueux de la face, prurit et urticaire généralisés ; pas de vomissements, pas de dilatation pupillaire, le pouls bat à 112 ; la tension artérielle est faible.

Un examen du sang est fait en pleine réaction urticarienne et donne les résultats suivants :

Hyperleucocytose. Globules blancs = 13.500;

Polynucléées neutrophiles, 62,7 p. 100;

Lymphocytes, 32,5 p. 100;

Éosinophiles, 0,8 p. 100;

Monocytes, 3,92 p. 100.

Le 12 juin, le traitement quinique est repris à la dose initiale de 25 centigrammes de quinine (chaque prise étant précédée par l'absorption d'un cachet protecteur (une heure à l'avance). Ce jour-là, le calme s'étant rétabli, un nouvel examen de sang donne :

Leucocytes, 8.060;

Polynucléées neutrophiles, 50 p. 100;

Lymphocytes, 36,9 p. 100;

Éosinophiles, 1,13 p. 100;

Monocytes, 11,93 p. 100,

donc une polynucléose décroissante.

Le 13 juin, la dose est portée à 30 centigrammes; le 14, à 40 centigrammes, etc. Aucun incident.

Le 19 juin, le cachet protecteur est supprimé; le malade prend 90 centigrammes de quinine, et le lendemain 1 gramme. Pas d'incident.

Les 22 et 23 juin, prise de 1 gramme de quinine en solution; rien de particulier.

A partir du 24 juin, la dose de quinine est progressivement augmentée de 10 centigrammes, et ainsi D... absorbe, les 3 et 4 juillet, 2 grammes de quinine en solution, toujours sans cachet protecteur depuis le 19 juin.

Désormais, D... reçoit le traitement quinique ordinaire : trois jours par semaine, il prend chaque jour 2 grammes de quinine en solution.

Chaque série de ces prises totales de 6 grammes, il ressent, le premier jour, de légers malaises, avec céphalée frontale, douleurs gastriques, quelques coliques avec diarrhée liquide sans vomissements, légère oppression. Dès le deuxième jour de prise, l'état normal se rétablit.

Le 18 août, D... quitte l'hôpital sans accès fébriles depuis le début

du traitement. Malgré des examens répétés, on n'a pas constaté d'hématozoaires dans son sang. Son état général est bon, il a repris 4 kilos de poids.

On signale sur son carnet de paludisme son intolérance à la quinine et l'opportunité de reprendre chez lui, le cas échéant, le traitement quinique par doses faibles, puis progressivement croissantes.

Des examens de sang ont été faits à diverses reprises.

Le 9 juillet, en apyrexie complète avant l'absorption de quinine, on note :

Globules blancs, 5.580 au millimètre cube ;

Lymphocytes, 58,1 p. 100 ;

Polynucléées neutrophiles, 27 p. 100 ;

Éosinophiles, 4,05 p. 100 ;

Monocytes, 10,13 p. 100.

Cinq heures après la prise de quinine (1 gramme), alors que les vomissements apparaissent, on trouve :

Leucocytes, 5.580 ;

Polynucléées neutrophiles, 48,07 p. 100 ;

Lymphocytes, 45,2 p. 100 ;

Éosinophiles, 1,4 p. 100 ;

Monocytes, 4,80 p. 100,

c'est-à-dire une polynucléose croissante et une chute des lymphocytes et des éosinophiles.

Sept heures après, une demi-heure après l'absorption du second gramme de quinine, alors que se manifeste du prurit avec une légère éruption urticarienne des avant-bras, on note :

Leucocytes, 7.260 au millimètre cube ;

Polynucléées neutrophiles, 50,5 p. 100 ;

Lymphocytes, 39,3 p. 100 ;

Éosinophiles, 1,01 p. 100 ;

Monocytes, 8,58 p. 100.

Le 31 juillet, en apyrexie avant la prise du médicament, on note :

Leucocytes, 4.960 ;

Polynucléées neutrophiles, 40,9 p. 100 ;

Lymphocytose, 42,9 p. 100 ;

Éosinophiles, 3,5 p. 100;

Monocytes, 12,13 p. 100,

c'est-à-dire une lymphocytose d'un taux sensiblement égal à la polynucléose.

Le 6 août, D..., à la veille de la dernière série de 6 grammes de quinine, est en apyrexie complète; on note :

Leucocytes, 4.340;

Lymphocytes, 48,9 p. 100;

Polynucléées neutrophiles, 40,8 p. 100;

Éosinophiles, 2,2 p. 100;

Monocytes, 7,65 p. 100.

Le 7 août, une heure après l'absorption de quinine, le malade accuse quelques malaises; on note :

Globules blancs, 7.440;

Polynucléées neutrophiles, 51,8 p. 100;

Lymphocytes, 34,7 p. 100;

Éosinophiles, 6,2 p. 100;

Monocytes, 7,25 p. 100.

En un mot, une chute des lymphocytes avec augmentation des polynucléées et des éosinophiles.

Le 8 août, la numération donne 8.600 globules blancs.

Pendant le traitement, le taux de l'hémoglobine est passé de 73 p. 100 à 80 et 85 p. 100 (9 juillet) et 90 p. 100 (6 août).

L'anémie, qui était à 2.852.000 globules rouges le 10 juin, a diminué. Le 31 juillet, on trouve 3.844.000 globules rouges.

A noter l'existence d'hématies granuleuses, 2,7, 3,8, puis 0,4 par champ d'immersion et d'hématies à granulations basophiles, 0,3, 0,3, 0,2 par champ d'immersion.

OBSERVATION II

Professeur agrégé DUPÉRIÉ.

P... (Raoul), 23 ans, mineur, n'a jamais été malade avant la guerre; tout enfant « était très dur à saigner du nez ». Sa mère est morte d'hémorragie survenue à la suite d'une grossesse; son père, vieux

soldat colonial, est mort « des fièvres » ; il a des frères et des sœurs en bonne santé.

Mobilisé au début de la guerre, il part pour l'armée d'Orient le 20 décembre 1916 ; le premier accès palustre survient le 18 mai 1917 ; évacué à plusieurs reprises dans les ambulances, il est rapatrié en France pour paludisme et bronchite en février 1918 (l'examen du sang, pratiqué à Salonique, a indiqué des gamètes de *falciparum*). Hospitalisé à Avignon, le 21 janvier, il y contracte, en février, la scarlatine ; à cette occasion, il a quelques saignements de nez sans purpura. Durant la convalescence s'installe une rougeur persistante des téguments généralisée et atteignant aussi la face, avec exsudation séreuse sur toute la peau ; le malade était alors comme « roulé dans du coton ». Cet état dure un mois environ ; peu à peu, l'exsudation disparaît, mais il persiste un érythème généralisé avec état fendillé et craquelé de la peau et desquamation purpuracée. Envoyé en congé, il a de nouveaux accès palustres le 15 mai 1918. A cette occasion (premier accès survenant après l'installation de la maladie cutanée), il eut pendant six jours, en même temps que des accès fébriles, un prurit généralisé avec rougeur intense des téguments, tout ceci par suite de l'absorption d'un cachet de quinine. Hospitalisé à nouveau le 19 mai 1918, il est dirigé le 7 juin sur Bétharram. Les accès fébriles se manifestent tous les quinze à vingt jours ; le dernier date du 6 juin. Pas d'épistaxis, pas de purpura.

P... n'est ni amaigri, ni notablement anémié ; son état général est bon. Le poulx bat à 80. Il est régulier. La tension est normale. Le cœur et les poumons sont indemnes ; le foie est indolore, de volume normal, la rate est augmentée de volume, légèrement douloureuse, percutable sur deux doigts. Les téguments sont le siège d'une dermatite exfoliante eczémateuse. Bon état digestif, bien qu'en apyrexie P... est trouvé porteur de gros schizontes pigmentés de *plasmodium vivax*.

Le traitement quinique aussitôt institué, P... absorbe dans la matinée du 8, vers 10 heures du matin, 1 gramme de bichlorhydrate de quinine en solution. Vers 12 heures, prurit avec érythème violent généralisé ; pas de vomissements ni de diarrhée ; à 17 heures, nouvelle prise de 1 gramme de quinine, la température est à 40°3.

Durant la nuit, prurit violent provoquant l'insomnie, érythème intense généralisé, saignements de nez. Cet état persiste durant les trois jours de prise de quinine (à 2 grammes par jour). La température vespérale est de $40^{\circ}4$ le 9, de $38^{\circ}4$ le 10 juin. Dans la nuit du 10 au 11 juin apparaissent sur les avant-bras et le tronc quelques petits éléments purpuriques, pétéchiés de la dimension d'un grain de mil.

Du 11 au 14 juin, P... est soumis aux injections intramusculaires d'arrhénal (20 cent. 9 par jour). La température est devenue normale, l'érythème, le prurit se sont éteints, les éléments purpuriques s'effacent.

Le 15 juin, P..., en apyrexie depuis quatre jours, est de nouveau, pendant trois jours, soumis au traitement quinique à 7 grammes par jour; deux heures environ après la prise du premier gramme, les mêmes malaises que précédemment se reproduisent : prurit, érythème intense, épistaxis; ils se renouvellent pendant les trois jours de la prise; la température vespérale monte, le 15 et le 16, à $40^{\circ}3$; elle est à $37^{\circ}5$ le 17 au soir. Dans la nuit du 17 au 18, dernier jour de la prise, les saignements de nez sont plus abondants; un pointillé purpurique apparaît sur les flancs et les membres. On ne trouve pas de parasites dans des examens de sang faits le 15 au soir et le 18.

Après quatre jours d'apyrexie complète, nouvelle série de trois jours de quinine à 2 grammes par jour. Réapparition dans les mêmes conditions des mêmes accidents, hyperthermie vespérale à $40^{\circ}5$ le 22 et le 23; dans la nuit du 24 au 25, apparition d'un purpura discret. Pas de parasites dans les examens de sang.

Après quatre jours d'apyrexie et de repos, nouvelle tentative de traitement quinique; le 29 au matin, prise de 1 gramme de quinine en solution; les accidents réapparaissent; frissons, malaises, fortes douleurs lombaires, congestion interne et œdème de la face; le soir, température à 40 degrés; on suspend le traitement quinique.

Le 30 juin, la température est normale, mais dans la nuit un saignement est apparu au niveau des craquelures de la peau de la face; dans la journée, le visage s'œdématie fortement et une exsudation abondante, séreuse, se manifeste sur tout le visage et les oreilles; cette exsudation se poursuivra les jours suivants pour

disparaître le 4 juillet; l'œdème est beaucoup plus long à se dissiper.

Le 10 juillet, dans la soirée, P... fait un accès palustre à 40°4. Le lendemain, température, 39°4; pas de saignement de nez, pas de purpura, pas de nouvelle poussée eczémateuse.

Le 12 juillet, sans nouvelle poussée thermique, le malade a eu dans la nuit un saignement de nez modéré; pas de purpura. A 16 heures, la température est de 38 degrés; facies très vultueux, épistaxis. Pendant ces trois jours, pas d'hématozoaires décelés dans le sang.

Le 26 juillet, P... absorbe, vers 10 heures, 10 centigrammes de quinine en un cachet; à 11 h. 30, congestion intense avec prurit généralisé, pas de nausées, pas de vomissements, pas de diarrhée. A 18 heures, le malade est vultueux et cyanosé; œdème des paupières, érythème généralisé avec larges papules d'urticaire sur les avant-bras et les mains avec prurit intense; pas d'épistaxis; ce pouls bat à 136. La tension paraît moyenne, la température est de 39 degrés.

Le 27 juillet, prise à 10 heures de 20 centigrammes de quinine en un cachet; vers 13 heures, reprise des accidents, aspect vultueux de la face, érythème et prurit généralisés, nausées; le pouls bat à 148. La température est de 40°4. L'eczéma de la face est de nouveau suintant. Toute prise de quinine est interrompue.

Le 13 août, le malade en apyrexie complète prend, à 10 heures, un cachet avec 1 centigramme de quinine; dans la soirée, il accuse quelques frissonnements et du prurit.

Le 14 août, le malade prend, à 10 heures, un cachet protecteur avec 1 centigramme de quinine, puis à 11 heures, 5 centigrammes de quinine. A 11 h. 30, il se plaint de frissons et de prurit. A 14 heures, vomissements, érythème généralisé. A 16 heures, bouffissure et congestion extrême de la face avec cyanose, dyspnée et tachycardie (pouls, 160, bien frappé), érythème généralisé avec prurit. Apparition d'une éruption purpurique très nette sous forme de pétéchies lenticulaires, sur les membres et le tronc; crachats sanguinolents, la température est à 40°4.

On n'a jamais noté d'ictère, d'hémoglobinurie ou d'albumine.

Depuis cette époque, aucune tentative n'a été faite pour faire tolérer la quinine à ce sujet. Il a été évacué sur une autre formation vers la fin août, après avoir présenté à ce moment un accès palustre typique, sans épitaxis, ni purpura.

EXAMENS DE SANG. — *Le 18 juin.* — Après l'absorption de 6 grammes de quinine en trois jours, P... fait sa deuxième poussée de purpura. L'examen du sang donne les renseignements suivants :

Coagulation très légèrement retardée (en douze minutes après récolte du sang au lobule de l'oreille).

Sédimentation rapide des hématies, sans coagulation plasmatique. Irrétractibilité absolue du caillot.

Extrême rareté des globulins. Ceux que l'on trouve paraissent hypertrophiés, à contours flous. Anémie accusée :

Hémoglobine, 75 p. 100 ;

Globules rouges, 2.500.000 au millimètre cube ;

Globules blancs, 2.480, dont :

Polynucléées neutrophiles, 42,8 p. 100 ;

Lymphocytes, 40,5 p. 100 ;

Éosinophiles, 0.

Le 22 juin. — Prise de 2 grammes de quinine. Accès fébrile.

Examen du sang. Pas de parasites. 15 globulins par champ d'immersion.

Le 23 juin. — Prise de 2 grammes de quinine. Pas de parasites. 3 globulins par champ. La nuit suivante apparaît l'éruption purpurique.

Le 29 juin. — En apyrexie avant l'ingestion de quinine. Pas de parasites. 17 globulins par champ.

Le malade prend 1 gramme de quinine. Accès fébrile.

Examen du sang six heures après la crise. Pas de parasites.

On ne compte que 9,6 globulins par champ.

Dans la nuit du 29 au 30, apparition de légères hémorragies de la face au niveau des lésions eczémateuses.

Le 30 juin. — Pas de parasites. On compte 1,8 globulin par champ. Coagulation du sang légèrement retardée. Début de sédimentation des hématies, irrétractibilité du caillot.

Le 9 juillet. — Accès palustre à 40°4. Pas de syndrome hémorragipare.

Le 10 juillet. — Coagulation normale. Pas de sédimentation des hématies. Rétractibilité normale du caillot. On compte 50,6 globulins par champ. Le malade n'a pas pris de quinine. Pas de parasites.

Le 11 juillet. — Sans nouvelle poussée thermique, le malade a eu une épistaxis modérée dans la nuit. Coagulation normale. Pas de sédimentation. Rétractibilité normale du caillot. A 16 heures, température, 38 degrés. Facies très vultueux. Saignement de nez. On ne trouve pas de parasites. On compte 59,6 globulins par champ. Le malade n'a pas pris de quinine.

Le 24 juillet. — P... est en bon état et en apyrexie prolongée. On compte 8.060 globules blancs au millimètre cube, 37 globulins par champ. Pas de parasites. La rétractibilité du caillot est normale.

Le 26 juillet. — Au début des accidents cutanés provoqués par 10 centigrammes de quinine, on trouve :

Globules blancs, 4.960, dont 60 polynucléées neutrophiles.

On compte 66 globulins par champ. Pas de parasites. La rétractibilité du caillot paraît normale.

Le 27 juillet. — Le malade a pris 20 centigrammes de quinine. Au cours des accidents, on trouve :

Globules blancs, 1.800 (polynucléose à 60 p. 100);

Globulins, 9 par champ.

Irrétractibilité à peu près absolue du caillot. Coagulation légèrement retardée. Pas de parasites.

Le 11 août. — En apyrexie complète :

Globules blancs, 8.060 au millimètre cube;

Globulins, 61 par champ.

Rétractibilité retardée, mais normale.

Pas de parasites.

Le 14 août. — Cinq heures après l'absorption des 5 centigrammes et au cours du purpura consécutif, l'examen du sang donne : leucocytes, 6.200 au millimètre cube, avec 84,4 p. 100 de polynucléées neutrophiles. Plaquettes sanguines, 1,4 seulement par champ. Coagulation normale, mais rétractibilité du caillot nulle en vingt-quatre heures (les piqûres saignent abondamment). Pas de parasites.

Le 3 septembre. — P... est en bon état et en apyrexie prolongée. On trouve 3.440.000 globules rouges et 6.820 globules blancs,

50,4 globulins par champ. La coagulation est normale, la rétractibilité du caillot partielle, incomplète au bout de vingt-quatre heures.

Le 7 septembre. — Pas de parasites. Coagulation normale. Rétractibilité rapide et totale du caillot. On note 50 globulins par champ.

OBSERVATION III

Professeur agrégé DUPÉRIÉ.

S..., 25 ans, boulanger, n'a jamais été malade; premier accès palustre en juillet 1917, après onze mois de séjour dans l'Afrique occidentale et usage quotidien de quinine. Rapatrié en décembre 1917 à la suite d'accès répétés, malgré traitement quinique. Hospitalisé à Cannes, le 1^{er} janvier 1918, pendant quarante-cinq jours (traitement, 2 grammes de quinine pendant deux jours par semaine). Permission de quarante jours, pas d'accès. Envoyé à son dépôt, puis à la section de paludéens de Périgueux, fait 8 à 10 accès en un mois (traitement irrégulier). Hospitalisé à Périgueux le 12 mars, fait trois jours de fièvre à 40°2, puis à Bergerac (un seul accès à 39°6). Évacué sur Biarritz, puis sur Bétharram, le 29 mai. Pas d'accès depuis vingt et un jours, après un traitement de 2 grammes de quinine pendant deux jours, alterné avec deux jours d'arrhénal, pendant treize jours.

En résumé, ancien paludéen (dix mois), faisant des accès répétés sans régularité. Pas d'ictère ni d'hémoglobinurie. Pas d'antécédents au point de vue hémophilie, urticaire, purpura, etc... Anémié, amaigri, le teint terreux, S... a un état général médiocre. Pouls, 54. Température assez faible. Légère arytmie respiratoire. Foie pas gros et indolore. Rate perceptible non douloureuse. État digestif bon.

Le 30 mai, accès palustre à 39°4.

EXAMEN DU SANG. — *Plasmodium falciparum*, sous forme de corps annulaires de petites dimensions. Pas de leucocytes mélanifères.

Le 31 mai, à 10 heures, prise de 1 gramme de quinine en solution. A 16 heures, accès violent (Température, 41 degrés), vomissements bilieux, ictère généralisé des muqueuses et des téguments. Hémoglobinurie, urines rouges et assez abondantes. La quinine est cessée. Injection d'huile camphrée, de sérum physiologique adrénaliné. Accès de fixation.

Le 1^{er} juin, amélioration. Pas de vomissements. Ictère et hémoglobinurie persistent. Huile camphrée et sérum adrénaliné. Pas de parasites.

Le 2 juin, fin de l'hémoglobinurie. La rate est grosse et douloureuse, très palpable. Le foie est douloureux, non accrochable. L'abcès de fixation qui avait gonflé s'est résorbé et le 20 juin avait disparu. L'ictère à cette date s'est effacé. Le teint est terreux, la rate, quoique très diminuée, est palpable. État général médiocre.

EXAMEN DU SANG. — *Plasmodium vivax*, sous forme de corps amiboïdes polymorphes et de schizontes pigmentés.

Le 26 juin au matin, le malade prend 1 gramme de quinine. Température, 37 degrés. A 14 heures, apparition de vomissements. Urine rouge porto foncé; ictère généralisé. Température, 39 degrés. On cesse la quinine et on institue du sérum et de l'huile camphrée. Urines, 1.300 cc.

Le 27, état stationnaire, température, 39°6. Ictère marqué, vomissements persistent, mais plus espacés. Hémoglobinurie. Urines, 750 cc. aux vingt-quatre heures. Même traitement.

Le 28, amélioration, les vomissements cessent, l'hémoglobinurie diminue. Urines, 1 litre, ictère persiste, très grosse rate douloureuse, foie douloureux.

Le 29 juin, température, 38 degrés, l'hémoglobinurie a disparu. Urines, 1 litre.

Le 7 juillet, amélioration sensible :

Hémoglobine, 75 p. 100;

Globules rouges, 2.293.000;

Leucocytes, 6.200;

Hématies granuleuses, 60 (par champ);

Hématies à granulations basophiles, 21 (par champ).

Pas d'hématozoaïre.

Le traitement quinqué est repris à doses croissantes, 10 centigrammes le premier jour, puis 20 centigrammes; etc. Pas d'incidents.

Le 16 juillet, le malade prend 1 gramme de quinine en une prise. Pas d'incident. L'ictère a disparu complètement.

27 juillet : Le malade prend 2 grammes de quinine par jour en

deux fois; puis la thérapeutique ordinaire avec trois jours par semaine de quinine (2 grammes), alternée avec 20 centigrammes d'arrhénal, est reprise.

Le 8 août, examen du sang :

Hémoglobine, 85 p. 100; 3.472.000 globules rouges; 6.200 leucocytes; 2,6 hématies granuleuses par champ; pas d'hématies ponctuées. Pas d'hématozoaire.

Le 31 août, 90 p. 100 d'hémoglobine; 3.379.000 globules rouges; 3.710 leucocytes; 2,6 hématies granuleuses par champ. L'état est excellent. La réaction de Gmelin a toujours été négative dans l'urine. L'acide azotique n'a donné qu'un cercle rouge foncé brunâtre. Pas d'hématies.

OBSERVATION IV (résumée).

Professeur agrégé DUPÉRIÉ.

L... arrive à l'hôpital le 24 février 1918. On trouve du *plasmodium falciparum* (schizontes annulaires, corps en croissant). Traitement quinique.

Le 25, prise de 1 gramme de quinine, bilieuse hémoglobinurique, les mêmes formes de parasites persistent. Les hématies granuleuses, la veille à 25,9 par champ, tombent à 10,7; les ponctuées passent de 4,0 à 4,3; les globulins, de 30 à 50. Il y a anémie. Hémoglobine 75 p. 100; globules rouges, 2.103.000; globules blancs, 8.060. On trouve de la polynucléose croissante (de 28,81 p. 100 à 57,48 p. 100); hypoéosinophilie stationnaire (0,57 à 0,97 p. 100); une chute des basophiles de 4,44 à 0,49 p. 100; des lymphocytes, de 38,61 à 26 p. 100; des monocytes, de 26,51 à 14,01 p. 100. Les multilobés disparaissent. Il apparaît des formes d'irritation. La valeur neutrophile tombe, au point de vue nucléaire, de 249 à 210.

Le 28 février, la crise est terminée. On trouve : hémoglobine, 65 p. 100, avec liséré plasmatique net; 1.643.000 globules rouges; légère leucocytose (9.300); 4,7 hématies granuleuses par champ; pas d'hématies ponctuées. Il y a polynucléose (58,16); éosinophilie (3,57); lymphocytose qui s'amorce (30,61); chute des monocytes (4,08). Les multilobés ont réapparu; quelques formes d'irritation

(0,51). On note quelques myélocytes neutrophiles (1,02). La valeur nucléaire est basse (182). Quelques corps en croissant.

La quinine est reprise à doses fractionnées, et bientôt le malade suit une cure mixte ordinaire.

Le 16 avril, accès fébrile; on trouve dans le sang de nombreuses formes amiboïdes polymorphes et des schizontes pigmentés (*plasmodium vivax*); 8,4 hématies granuleuses; 2,4 ponctuées. La quinine est continuée sans incident.

Le 31 mai, apyrexie. Pas de parasites. Hémoglobine, 90 p. 100; 3.782.000 globules rouges; 8.060 globules blancs avec lymphocytose (41,09 p. 100); 4,8 hématies granuleuses par champ. Réaction iodophile. Enclaves basophiles dans les neutrophiles.

Réaction de Gmelin négative dans l'urine. Pas d'hématies. Gros cercle rouge brun avec l'acide azotique.

OBSERVATION V (résumée).

Professeur agrégé DUPÉRIÉ.

L... entre à l'hôpital le 14 mai 1918, avec du *plasmodium vivax* (corps amiboïdes polymorphes et schizontes). Pas de mélanifères, mais présence de *plasmodium falciparum* (corps en croissant). Traitement quinique.

Le 16 mai, accès fébrile. Gros gamétocytes pigmentés et arrondis de *vivax*, avec formes amiboïdes polymorphes; 13,9 hématies granuleuses; 1,3 à ponctuations basophiles. Enclaves basophiles dans les neutrophiles.

Le 18 mai, prise du sixième gramme de quinine (troisième jour). Dans la nuit, bilieuse. Les parasites ont disparu. On constate de la macrophagie exercée par les grands monos sur les débris d'hématies; 1,7 hématies granuleuses. Les enclaves basophiles des polynucléées ont augmenté. On fait de la quinine intraveineuse.

L'état du malade ne s'améliore pas. On cesse la quinine, l'hémoglobinurie s'arrête.

Le 21 mai, fin de la crise, pas de parasites, les hématies granuleuses la veille à 1,7 remontent à 12,7; les enclaves persistent.

L'anémie est intense (651.000 globules rouges) avec liséré plasmatique. On note 6,28 hématies nucléées. Hémoglobine, 30 p. 100.

Le 1^{er} juin, la quinine est reprise d'emblée à 1 gramme par jour en deux fois. Pas d'incident. Le traitement ordinaire est continué.

Le 5 juin, hémoglobine, 70 p. 100; globules rouges, 1.891.000.

L'éosinophilie est marquée (7,04 p. 100). Le malade est très anémié.

Le 18 octobre, accès, présence de vivax. Le malade est évacué le 30 novembre 1918.

La réaction de Gmelin a été négative dans les urines. On a noté un cercle rouge d'uro-hématine avec l'acide azotique. Pas d'hématies.

OBSERVATION VI (résumée).

Professeur agrégé DUPÉRIÉ.

L... entre à l'hôpital, le 26 avril 1917. Hématies granuleuses en abondance, pas de parasites.

Le 16 mai, accès; on trouve du *falciparum*.

Le 19 mai, beaucoup d'hématies granuleuses, quelques corps en croissant.

Le 9 juin, le malade est à la quatrième semaine de traitement et a pris 36 grammes de quinine. Dans la nuit, accès de bilieuse hémoglobinurique, qui persiste jusqu'au 12 juin; ce jour-là, on trouve du *plasmodium vivax* (gamétocytes arrondis).

Les urines sont sirop de groseille. Pas d'hématies dans le dépôt, mais des cylindres granuleux et des cellules rénales le plus souvent à noyau très altéré, à protoplasma flou. Les cylindres semblent être formés comme le sédiment de poussière d'hématies.

Le 12 juin, on trouve : 35,7 p. 100 de lymphocytes, 17,4 p. 100 de monocytes, chute des polynucléaires à 44 p. 100. Il y a 1,3 p. 100 d'éosinophiles, 0,88 de formes d'irritation et de nombreuses hématies granuleuses.

Le 14 juin, hémoglobine, 70 p. 100; 2.976.000 globules rouges. Leucopénie (4.340); lymphocytose, 52 p. 100. Les hématies granuleuses sont nombreuses. Chute des polynucléaires, 31,3 p. 100. On trouve des hématozoaires.

Un mois et demi après, apyrexie, mais l'hématozoaire persiste. Hémoglobine, 60 p. 100; 3.007.000 globules rouges; 5.580 globules blancs. Ascension des polynucléées, 51 p. 100. Lymphocytes, 32,5 p. 100, 14,8 p. 100 de monocytes, 0,5 de mastzellen. Diminution des formes d'irritation. Nombreuses hématies granuleuses.

Le 10 août, le malade n'a pas pris de quinine depuis le 1^{er} juin. Subictère cutané et conjonctival permanent avec paroxysmes.

On trouve du *plasmodium vivax*.

Résistance globulaire diminuée :

H₁, 0,58; H₂, 0,54; H₃, 0,48.

Hémoglobine en hausse (70 p. 100); 3.038.000 globules rouges; 4.340 leucocytes; 50 p. 100 de polynucléées; 33 p. 100 de lymphocytes; 4,77 de monocytes; 2 p. 100 d'éosinophiles; 1,12 de mastzellen; 9,7 hématies granuleuses par champ.

Le 4 septembre 1918, on reprend la quinine sans incident.

Le 18, on note du *plasmodium vivax* et de la fragilité globulaire légère.

H₁, 0,52; H₂, 0,46; H₃, 0,42.

78 p. 100 d'hémoglobine; 2.542.000 globules rouges; 3.720 de globules blancs avec chute des polynucléaires (52 p. 100). La quinine est reprise par crainte d'un accès.

La réaction de Gmelin a été légèrement positive dans l'urine, mais avec persistance d'un anneau brun rougeâtre.

NOTA. — Cinq autres paludéens ont fait des accidents analogues dans des conditions identiques de parasitisme au cours du traitement quinique. Mais leurs observations n'ont pu être reconstituées.

Dans aucun cas, on n'a noté des signes d'intoxication biliaire (prurit, bradycardie, etc.).

Technique employée. — Tous les examens de sang ont été faits avec la technique de M. le professeur Sabrazès (bleu de méthylène à 1/500).

CHAPITRE III

Pathogénie.

Comment expliquer ces divers accidents dus à la quinine ?

Dans le cas des éruptions cutanées, il nous semble que l'anaphylaxie est le processus en cause, et malgré les protestations de certains qui prétendent que l'on veut tout expliquer par l'anaphylaxie qui serait devenue pour eux « une sorte de carrefour de la médecine », nous essaierons de montrer l'origine hémoclasique de ces phénomènes.

En ce qui concerne la bilieuse hémoglobinurique, nous n'avons pas l'intention de démontrer son origine, quelle qu'elle soit, et d'apporter une solution quelconque à ce problème encore très obscur. Nous serons donc obligé de faire simplement une revue des diverses interprétations données, en y ajoutant quelques réflexions suggérées par nos observations.

A. Pathogénie des éruptions quiniques.

L'idiosyncrasie et l'intolérance acquise à un médicament étaient expliquées de façon diverse.

Pour les uns, il se formait dans l'organisme un composé toxique, surtout pour le système nerveux, qui expliquait la susceptibilité individuelle.

L'élimination par la peau a été invoquée. Certains y voyaient le résultat d'une insuffisance des appareils excréteurs, d'où intoxication.

A l'heure actuelle, idiosyncrasie et anaphylaxie ne sont,

d'après Widal, qu'une même tendance des humeurs : l'aptitude au déséquilibre colloïdal. Il s'agit de « phénomènes de choc ».

C'est Richet et Portier qui, en découvrant l'anaphylaxie, ont ouvert la voie aux recherches récentes. Ces auteurs, puis Arthus, Biedl-Krauss, décrivirent les caractères spéciaux de ce phénomène (leucopénie, etc.). Le choc anaphylactique était né. Bientôt, avec Nolf, Rosenau, Anderson, Unenhult, ils montrèrent que sans sensibilisation, condition essentielle de l'anaphylaxie vraie, on pouvait obtenir des troubles identiques. L'injection d'une substance albuminoïde dans la circulation générale suffisait. Le choc protéique était créé. Ce processus, qui était resté l'apanage des albuminoïdes qui sont des colloïdes, fut étendu aux cristalloïdes, car ces derniers peuvent créer cet état spécial. La synthèse de ces troubles fut faite par Widal. Tous ces divers phénomènes étaient des variétés d'un processus physique plus général, « la crise hémoclasique ».

Pour les cristalloïdes, Ravaut et Weissembag montrèrent que le Salvarsan pouvait parfois être mis en cause. Widal, Bernard, Joltrain établirent que le chlorure de sodium et le bicarbonate de soude étaient capables de produire des « chocs ». Les élèves de Widal ont publié par la suite plusieurs cas d'anaphylaxie aux cristalloïdes (antipyrine, etc.). Widal montrait que le froid pouvait à lui seul créer une crise hémoclasique. Bien que certains auteurs fassent quelques réserves (Köhlner, Longscope) et croient que ces troubles n'apparaissent qu'avec des médicaments mélangés à des parcelles d'albuminoïdes, l'anaphylaxie médicamenteuse est admise. Elle se fait aussi par ingestion, demande plusieurs années pour s'installer et se caractérise par une « crise » fugace (Widal). Pour Mook, les médicaments, et la quinine en particulier, se combineraient avec les protéines de l'organisme pour créer une albumine nouvelle sensibilisante (1921).

Les éruptions quinquies ont été rattachées à l'anaphylaxie par plusieurs auteurs (Héran et Saint-Girons, O'Malley et de Wayne, etc.). Cette théorie nous paraît très plausible ; aussi, adoptant le plan de Héran et de Saint-Girons dans leur publi-

cation (1917), nous allons essayer de montrer l'origine anaphylactique de ces troubles.

1° ARGUMENTS CLINIQUES. — Au point de vue clinique, nos observations rentrent dans le cadre de l'anaphylaxie. Nous y retrouvons les conditions d'apparition que nous savons, depuis Richet, nécessaires pour créer cet état spécial :

- a) Des doses préparantes;
- b) Une incubation plus ou moins longue;
- c) Une dose déchaînante.

En effet, des paludéens, pendant plusieurs mois, prennent de la quinine, soit à titre préventif, soit à titre curatif, d'une façon à peu près continue et supportent très bien ce médicament. Bientôt, une dose ordinaire de ce sel provoque chez eux des phénomènes brusques de réaction cutanée. En un mot, la quinine, par un usage prolongé, a sensibilisé ces malades, et ce sel bien toléré auparavant est devenu nocif même à faible dose. Chaque ingestion de ce médicament était suivie des mêmes troubles. Nous retrouvons donc les doses préparantes, l'incubation de plusieurs mois et la dose déchaînante. Il s'agit d'anaphylaxie pure, alors que dans l'observation de Héran et Saint-Girons, il s'agissait d'idiosyncrasie. Il est vrai qu'à l'heure actuelle, ces deux phénomènes sont considérés comme le résultat d'un même processus de déséquilibre humoral.

Les manifestations cliniques ne sont pas moins probantes. Les phénomènes de choc ont été étudiés par Widal et ses élèves qui ont montré que les troubles morbides sont identiques quel que soit le choc (anaphylactique, protéique, etc.) et quelle que soit la substance déchaînante (albumine, pollens, cristaalloïdes). Le début est toujours brusque. Il s'agit le plus souvent de réactions cutanées : érythème, œdème, urticaire, eczéma, prurit, etc., etc. L'urticaire, depuis Brück, a pris une importance diagnostique considérable. Il existe des phénomènes viscéraux : dyspnée, hypotension, vomissements, diarrhée ou constipation, angoisse, fièvre, etc.

Chez nos paludéens, la quinine a provoqué de l'œdème de la face, de l'urticaire, de l'eczéma, du prurit, de l'angoisse et,

même du purpura, ceci à chaque ingestion. Dans l'observation II, la quinine provoquait même de la fièvre. Ce phénomène paradoxal, semble-t-il, a déjà été cité. La fièvre quinique a été signalée par Trousseau et Bretonneau, niée cependant par Andral et Grisolles (Littre, *Dictionnaire de médecine*). Autric, en 1919 (*Bulletin de l'Académie de médecine*), a publié 2 cas de ce genre où la quinine provoquait de la fièvre.

Cet auteur prétend que cette conception est bien connue aux colonies (Madagascar, par exemple) par les vieux paludéens. Il en ferait une sorte de réaction d'Herxheimer. Le professeur agrégé Dupérié (communication orale) nous a cité 1 cas où il a vu un paludéen présenter de la fièvre qui n'a cessé que lorsqu'on a supprimé la quinine.

En un mot, nous retrouvons ce tableau clinique de sensibilisation à l'antipyrine (Widal, Joltrain) ou à un autre sel, à savoir :

1° Apparition brusque des phénomènes peu de temps après l'ingestion du médicament ;

2° Identité des symptômes ;

3° Réapparition des troubles à chaque reprise de la médication.

2° ARGUMENTS BIOLOGIQUES. — La similitude des accidents observés avec ceux que provoque l'antipyrine nous amenait à rechercher la crise « hémoclasique » de Widal. Nous savons quel est le processus morbide dans les chocs colloïdaux. Il se produit un déséquilibre colloïdal du plasma sanguin qui est très fugace pour les cristalloïdes ; secondairement apparaissent les troubles cliniques. Il en résulte des différences notables dans les modifications sanguines suivant le moment de la recherche. La rapidité excessive des phénomènes ne permet pas de retrouver toujours la crise hémoclasique (cas de Widal, Pasteur, Valléry-Radot, 1920). Des prises de sang toutes les deux minutes sont nécessaires. Une recherche aussi minutieuse n'a pu être faite dans les cas qui nous occupent, mais les résultats obtenus nous semblent concorder avec les réactions biologiques de la colloïdo-clasie. Le choc hémoclasique se caractérise par :

a) *La chute de la pression artérielle.* — Dans nos observations,

cette tension n'a pu être mesurée, faute d'appareil. Mais au doigt, on a pu constater une faiblesse nette des pulsations cardiaques avec tachycardie. D'ailleurs, chez les paludéens fatigués par la guerre, cette tension aurait pu avoir beaucoup moins de valeur. Héran et Saint-Girons l'avaient cependant notée dans leur publication. Ils eurent une chute de 12,5 à 10 (Max. au Pachon) ;

b) *La leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire, suivie d'hyperleucocytose polynucléée.* — Richet, Arthus, Biéld-Krauss, avaient noté cette leucopénie. Andrews, expérimentant sur l'animal, a pu obtenir une chute allant jusqu'à 5.200 au millimètre cube. Cette leucopénie est toujours suivie d'une polynucléose avec hyperleucocytose marquée. Avec Widal, cette numération a pris une valeur énorme malgré certaines réserves de Mauriac (*Journal de médecine de Bordeaux*, 1922). Cette recherche est difficile à cause de la rapidité des phénomènes, et dans plusieurs cas (Widal, Labbé, Haguénau) la crise a passé inaperçue pour l'antipyrine. Tout dépend du moment de la recherche.

Héran et Saint-Girons ont pu la mettre en évidence d'une façon nette dans leur publication. Les leucocytes, au nombre de 9.000 avant l'ingestion, tombèrent à 7.400, pour remonter à 12.700.

Cependant, l'inversion leucocytaire ne fut pas notée, ce que les auteurs attribuaient à la malaria. Dans l'observation I nous avons noté :

Le 10 juin, en pleine éruption, après l'ingestion de 0,40 de quinine, on trouve 15.500 leucocytes, dont 62,7 p. 100 de polynucléées neutrophiles, 32,5 de lymphocytes et 0,8 d'éosinophiles. Donc : hyperleucocytose polynucléée.

Le 12 juin, pas de quinine. Le calme est rétabli. La polynucléose est décroissante, 50 p. 100. On note 1,13 p. 100 éosinophiles au lieu de 0,8 et 36,8 p. 100 de lymphocytes. Le chiffre total des leucocytes est de 8.060. L'équilibre s'est rétabli.

Le 9 juillet, en apyrexie, on trouve 5.580 globules blancs dont 58,1 p. 100 de lymphocytes, 27 p. 100 de polynucléées neutrophiles, 4,05 d'éosinophiles (monucléose habituelle du paludisme).

Cinq heures après, les vomissements apparaissent (le malade a pris de la quinine). Le nombre des leucocytes est le même, vraisemblablement, la leucopénie a déjà disparu et tourne vers la réaction d'hyperleucocytose, car les polynucléées ont augmenté, 48 p. 100, et il y a seulement 40,5 de lymphocytes et 1,4 d'éosinophiles. Sept heures après, l'éruption apparaît avec le prurit. L'hyperleucocytose s'est accentuée, 7.260 globules blancs. La polynucléose est passée à 58 p. 100. La chute des lymphocytes s'est accentuée, 29 p. 100, de même celle des éosinophiles, 1,01 p. 100.

Les jours suivants, on note la formule habituelle du paludisme. Leucopénie et mononucléose.

Enfin, le 7 août, le malade a été réaccoutumé et va prendre son second gramme de quinine. Quelques malaises apparaissent; on note une ébauche d'hyperleucocytose tardive : 7.440 leucocytes avec chute des lymphocytes et augmentation des polynucléées.

En résumé, les prises de sang, faites toujours en pleine réaction cutanée, ont montré une hyperleucocytose polynucléée. La crise hémoclasique qui précède la réaction clinique avait disparu et on se trouvait devant la phase réactionnelle classique. Il est vrai que parfois la crise est un peu différente et Labbé et Haguenau auraient observé de la leucocytose au lieu de leucopénie dans un cas d'anaphylaxie à l'antipyrine. Nous croyons cependant que nos résultats concordent avec le moment de la prise de sang, et il nous semble que les recherches faites en pleine réaction cutanée devaient forcément nous donner de l'hyperleucocytose polynucléée, la crise hémoclasique à la phase leucopénique nous ayant échappé.

Dans l'observation II, le 18 juin, notre malade avait de l'érythème, mais une prise de quinine a été donnée. On note une leucopénie (2.480 globules blancs) avec 42 p. 100 de polynucléose et 40 p. 100 de lymphocytes. Le 24 juillet, en apyrexie, on trouve 8.060 globules blancs. Le 28 juillet, au début des accidents, on note de la leucopénie, 4.960 leucocytes avec polynucléose 60 p. 100. Le lendemain, 20 centigrammes de quinine accélè-

rent cette chute jusqu'à 1.800, mais toujours avec polynucléose. Le 11 août, apyrexie, 8.060 leucocytes sont comptés. Le 14 août, 5 centigrammes de quinine amènent une chute à 6.200 avec polynucléose (84,4 p. 100). Le 3 septembre, on note 6.820 leucocytes.

En résumé, la leucopénie a été retrouvée, mais, caractère particulier, s'accompagnait de polynucléose. Comme dans l'observation de Héreau et Saint-Girons, il n'y avait pas d'inversion de la formule leucocytaire.

Un reproche pourrait être fait. La numération globulaire n'a pas été faite systématiquement, et depuis Mauriac, Cabouat, Le Moine, Aubertin, on sait qu'il y a des variations horaires notables des leucocytes, surtout avec la digestion. Chez nos malades au repos, qui ne prenaient presque rien, les prises de sang ont été faites à toute heure de la journée, et chaque fois les variations numériques étaient assez nettes et assez identiques pour remplir les conditions précisées par Hayem et rappelées par Mauriac (*Journal de médecine de Bordeaux*, 1921).

En résumé, ces variations leucocytaires sont en faveur de l'anaphylaxie.

c) *Les troubles de la coagulabilité sanguine.* — d) *La raréfaction des hématoblastes.* — Cette étude a été faite dans l'observation II, vu le syndrome hémorragique présenté par le malade. La numération des globulins n'a pas été faite en totalité, mais les frottis permettaient de voir les variations numériques.

Le 18 juin, en poussée purpurique, on note un retard de la coagulation (douze minutes) très léger, avec sédimentation rapide des hématies, sans coagulation plasmatique.

L'irrétractibilité du caillot est complète.

Les globulins sont extrêmement rares, à contours flous, hypertrophiés. En même temps, on note la leucopénie.

Le 22 juin, le malade prend 2 grammes de quinine; accès fébrile; 15 globulins par champ.

Le 23 juin, on ne compte que 3 globulins; le malade a pris de la quinine. Le soir, il fait du purpura. Le 29 juin, en apyrexie, on trouve 17 globulins qui descendent à 9,6 dans un accès

fébrile suivant l'ingestion de quinine. Le soir, légères pétéchies. Le 30 juin, maximum des réactions. 1,8 globulins seulement par champ; coagulation retardée, légère sédimentation des hématies; irrétractibilité du caillot.

Le 10 juillet, pas de quinine, apyrexie, rétractibilité normale du caillot, coagulation normale. On trouve 50,6 globulins par champ.

Le 11 juillet, accès palustre, pas de quinine. On note 59,6 globulins.

Le 24 juillet, rien de spécial, 37 globulins.

Le 27 juillet, les plaquettes, la veille à 66, tombent à 9. Les accidents cutanés et la leucopénie sont au maximum; le malade a pris 20 centigrammes de quinine. L'irrtractibilité du caillot est presque complète.

Le 11 août, apyrexie. 61 globulins par champ.

Le 14 août, le malade absorbe 5 centigrammes de quinine. Chute des globulins à 1,4, et rétractibilité nulle du caillot en vingt-quatre heures. Les piqûres saignent abondamment.

Le 3 septembre, les globulins sont revenus à 50,4. La rétractibilité n'est cependant pas totale.

En somme, la quinine a provoqué une chute extrême des globulins à chaque apparition du purpura. L'irrtractibilité du caillot a suivi cette raréfaction des plaquettes. Cette constatation confirme les travaux de Lesourd et Pagniez sur le rôle des plaquettes dans la coagulation sanguine et nous retrouvons dans ce syndrome l'état spécial du sang décrit par Hayem dans les purpuras chroniques. Il nous semble important de signaler qu'ici l'anaphylaxie a produit de l'hypocoagulabilité; car dans la majorité des cas, on note de l'hypercoagulabilité, phénomène que Dufour et Le Hello ont employé avec succès dans le traitement des hémorragies par leur sérum « anthema ». Il est vrai qu'ici aussi l'opinion des auteurs varie (Le Hello). Friedberger aurait vu de l'hypocoagulabilité suivre le choc. Bield et Krauss vont jusqu'à affirmer l'incoagulabilité. De Wæle pense qu'il y a deux stades au cours de la colloïdoclasie, un d'hyper, un d'hypocoagulabilité. Pardi aurait vu des thrombus de plaquettes. Le

Hello, dans ses expériences, aurait obtenu le plus souvent de l'hypercoagulabilité; mais, vu la complexité des faits et le nombre des inconnues, beaucoup d'auteurs disent simplement qu'il y a, au cours de l'anaphylaxie, des troubles de la coagulation.

Il est intéressant de noter, qu'au cours des accidents sériques, on voit se produire des taches purpuriques. Ceci nous a été confirmé par le professeur agrégé Dupérié qui en a observé quelques cas dans le service du professeur Moussous. D'ailleurs Marcel Bloch, dans sa thèse, dit avoir observé ce phénomène chez un enfant traité par du sérum antidiphthérique.

La raréfaction des hémato blastes a été notée par les premiers auteurs qui se sont occupés d'anaphylaxie. Par la suite, Pratt, Achard et Aynaud, Sacerdotti, Widal, l'ont confirmée. Widal l'a notée dans l'hémoglobinurie paroxystique. C'est surtout Achard et Aynaud qui ont étudié ce phénomène (1908). Ils ont vu les globulins passer de 500.000 à 1.000 au millimètre cube. Pour eux, il y a une disparition brusque et temporaire des plaquettes.

Ce phénomène est remarquable dans l'anaphylaxie sérique du chien. Aynaud l'a observé dans l'anaphylaxie à diverses albuminés, principalement avec la peptone; peu à peu les globulins réapparaissent, ce qui prouve qu'il n'y a pas destruction vraie. Sacerdotti a confirmé ces faits. Enfin Aynaud a noté que la quinine altère les globulins à dose infinitésimale (1/1000), après une heure de contact à 38 degrés.

Les résultats que nous signalons dans l'observation II sont donc de l'ordre de ceux qui ont été étudiés par les divers auteurs.

e) *Les variations de l'indice réfractométrique du sérum et de la coloration du sang veineux. La fragilité leucocytaire* (Mauriac et Moureu). — Ces recherches, particulièrement la première qui exige des techniques spéciales, n'ont pas été faites.

3° ARGUMENTS EXPÉRIMENTAUX. — Pour confirmer les phénomènes cliniques, on a fait appel à l'expérimentation; récemment, Pasteur, Wallery-Radot, Haguenau publiaient leurs recherches pour

l'antipyrine donnée en absorption au cobaye (Comptes rendus de la Société de biologie, 1922). L'expérimentation a porté sur l'anaphylaxie en général et dans certains cas sur la quinine. On a étudié les phénomènes de choc de trois façons :

a) *Par l'anaphylaxie in vitro*. — Héran et Saint-Girons n'ont pas eu de résultat positif avec la quinine. Nous n'avons pas fait cette recherche.

b) *Par l'anaphylaxie passive*. — L'injection du sérum du malade de Héran et Saint-Girons n'avait pas sensibilisé le cobaye. D'ailleurs, les résultats n'ont jamais été positifs avec la quinine. Achard et Flandin ont notamment échoué dans cette recherche; c'est pour cela que Zieler et Pöhlmann n'admettent pas l'anaphylaxie à cette substance. Cependant, Brück et Kläussner ont sensibilisé des cobayes avec le sérum d'individus intolérants à l'iodure de potassium et à l'antipyrine. Ces faits peuvent, par analogie, être appliqués pour la quinine, car ils doivent vraisemblablement exister.

c) *Par la cuti-réaction*. — Cette méthode a donné des résultats probants. Elle est employée surtout par les Américains pour l'asthme, depuis Walker, Frost, Rackelmann, Cooke, etc. On peut ainsi reproduire les phénomènes cliniques et, de ce fait, découvrir l'albumine ou les albumines sensibilisantes, d'où une thérapeutique étiologique parfois remarquable.

Quelques scarifications sont faites sur le bras du patient. On y dépose une dose infime de la substance étudiée en laissant une scarification témoin. Des réactions, œdème, érythème, prurit, se produisent *in situ*, identiques aux phénomènes généraux de l'anaphylaxie. La cuti-réaction est alors positive; on fait la comparaison avec le témoin.

Cette méthode a été employée avec succès en dehors de l'asthme. Le Noir, Richet fils ont reproduit ainsi de l'anaphylaxie alimentaire. Roch, Saloz, Schiff ont eu des résultats positifs avec la pomme de terre, la farine de lin et le pain, chez des individus sensibilisés à ces substances.

Récemment (mai 1922), Gougerot et Blamoutier ont confirmé des phénomènes anaphylactiques par la cuti-réaction dans des

cas de sensibilisation à l'huile de cade et au bois de palissandre. Il s'ensuit des fois un mode de traitement antianaphylactique.

La cuti-réaction à la quinine a été étudiée par Boërner, Edlavitch, O'Malley et de Wayne. F. Boërner (*J. Am. Assoc. med.*, 1917) a expérimenté sur deux sujets intolérants à la quinine. La cuti-réaction, avec cet alcaloïde, a donné au bout de quinze minutes de l'œdème et de l'érythème. Une solution à 1/10, 1/100 et 1/200 suffisaient. Elle s'est montrée négative chez des sujets non sensibilisés.

Edlavitch (1919) a étudié aussi ce phénomène. Une solution à 1/10 sur une simple scarification reproduisit les accidents causés par l'ingestion. *In situ*, prurit et œdème se sont déclarés; l'auteur a obtenu ensuite une papule de 1 centimètre de diamètre, entourée d'un érythème de 3 centimètres. La réaction a été très nette pendant demi heure et a disparu en quelques heures. Des individus témoins, tolérants, ont eu des réactions négatives. O'Malley et de Wayne (*Arch. of med. int.*, 1919) ont publié des cas d'anaphylaxie à la quinine avec cuti-réaction positive. L'application d'une solution de quinine à 1/10 amena du prurit, de la cuisson et de la rougeur. Bientôt un œdème local apparut et fut au maximum de vingt minutes à une heure après; il était irrégulier et entouré d'une auréole érythémateuse de 4 à 5 centimètres de diamètre. Pendant que le malade fut désensibilisé par des doses croissantes de quinine, la cuti-réaction devint de moins en moins nette à mesure que la dose ingérée augmentait.

Ces faits expérimentaux sont à rapprocher des constatations faites par Proust et Bergeron en 1876. Ces auteurs virent que seulement quelques ouvriers attachés à la fabrication de la quinine présentaient une dermite; aussi, pour eux, ces réactions cutanées étaient non des éruptions professionnelles vraies, mais de l'idiosyncrasie.

En un mot, en dépit de certains résultats négatifs, la cutiréaction permet d'affirmer la nature anaphylactique de ces réactions.

La recherche n'a pas été faite chez nos malades. Elle aurait été sans doute positive.

4° ARGUMENTS THÉRAPEUTIQUES. — Suivant l'adage connu : *Naturam morborum curationes ostendunt*, le succès d'une thérapeutique peut confirmer *a posteriori* l'origine d'une maladie. Or, l'antianaphylaxie appliquée contre la sensibilisation à la quinine a donné des résultats entre les mains de Héran, Saint-Girons, O'Malley et Wayne. Dans nos observations, elle a réussi dans un cas, et l'échec dans l'autre est peut-être dû à ce que les doses employées ont été trop fortes. La méthode antianaphylactique a été inventée par Besredka. « Si on verse tout d'un coup une grande quantité d'eau dans de l'acide sulfurique, il se produit une décharge explosive qui se manifeste par un grand dégagement de chaleur. Si on verse l'eau par petites quantités et avec des doses croissantes, on arrive, au prix d'une série de chocs insignifiants, à décharger ou désensibiliser l'acide, si bien qu'ensuite on peut ajouter toute l'eau qu'on veut sans rien craindre » (Besredka, *Anaphylaxie et antianaphylaxie*). Ainsi cet auteur a pu désensibiliser des cobayes intolérants au lait, grâce à l'ingestion d'une petite dose avant la prise de la dose déchainante. Cette méthode fut appliquée par la suite pour les sérums. Il est né ainsi une méthode antianaphylactisante par l'ingestion d'une minime quantité de la substance en cause.

C'est l'antianaphylaxie alimentaire (la seule que nous envisageons ici).

Finizio et Lesné ont ainsi accoutumé des malades intolérants par l'ingestion de doses croissantes de la substance en cause. Il s'agit, en somme, d'une sorte de vaccination employée surtout en Amérique pour l'asthme et les idiosyncrasies diverses (Walker).

Pagniez, Pasteur, Vallery-Radot ont pu protéger leurs malades intolérants à diverses albumines par l'ingestion préalable de 0,50 de peptone. Héran et Saint-Girons donnèrent un cachet de 5 milligrammes de quinine avec 0,50 de bicarbonate de soude, et une heure après, successivement, 0,20, 0,40, etc., etc., de quinine par jour. Cette méthode a réussi dans l'observation I, mais il est à remarquer que c'est surtout la progression lente des doses qui a semblé agir, car le passage de la dose ini-

tiale (en dehors du cachet protecteur) de 0,20 à 0,40 n'a pas été supportée. Une dose intermédiaire de 0,25 a réussi.

La question est d'ailleurs plus complexe, car peut-être un cachet protecteur contenant une substance quelconque aurait réussi. Cette question de skeptophylaxie ne sera pas étudiée ici, pas plus que l'antianaphylaxie par changement du milieu humoral avec l'hyposulfite de soude par exemple (Lumière Kopaczewski).

Notre second malade était intolérant; à partir de 1 centigramme avec des doses presque homoépathiques, la désensibilisation aurait sans doute été obtenue, mais, en raison de la fatigue du malade, aucune autre tentative n'a été faite.

O'Malley et de Wayne ont enregistré deux succès grâce à cette méthode.

En résumé, d'après ces arguments, nous pouvons, semble-t-il, dire avec Héran et Saint-Girons, et O'Malley et de Wayne, qu'il existe une anaphylaxie à la quinine et que cette sensibilisation se fait par voie digestive après une incubation assez longue.

La désensibilisation est également possible.

B. Pathogénie de l'hémoglobinurie quinique.

La première question à résoudre est celle de la physiopathologie de la bilieuse. On admet actuellement que l'hémoglobinhémie précède l'hémoglobinurie. Nos observations nous permettent de confirmer cette opinion, et on peut dire :

1° L'ÉRYTHROLYSE EST LE PREMIER ACTE PATHOGÉNÉTIQUE DE LA BILIEUSE.

— Armand Delille, Paiseau, Lemaire ont montré, en 1917, qu'il y avait hémolyse des globules rouges et laquage du sérum. La fragilité globulaire est forte au début; elle disparaît avec l'accès de bilieuse. Amblard et Essbach, en 1917, ont publié un cas typique de bilieuse avec laquage du sérum et ictère hémolytique.

Il semble donc que l'hémolyse massive et brutale vienne libérer une grande masse de pigments sanguins qui débordent

le foie et la rate. Il s'ensuit de l'ictère hémolytique et le passage de l'hémoglobine dans les urines. Parfois, cependant, on peut noter des pigments biliaires dans les urines. Sans doute, il se fait une légère rétention biliaire par suite de la congestion hépatique, cette dernière pouvant troubler l'excrétion de la bile produite alors en grande quantité (à moins que l'on admette la formation de bile en dehors du foie).

L'analyse des urines dans nos observations ne montra jamais la présence d'hématies intactes, la réaction de Gmelin ne fut que légèrement positive dans un cas, négative dans tous les autres. On obtint toujours un gros cercle rouge brun avec l'acide azotique. Il s'agissait donc d'ictère hémolytique dans la majorité des cas. Le laquage du sérum n'a pas été recherché, mais on a constaté la chute considérable des hématies qui tombèrent à 651.000 par millimètre cube dans une observation.

Mais depuis les travaux de Chauffard (1908), la recherche des hématies granuleuses et de la fragilité globulaire permet d'affirmer l'origine hémolytique d'un ictère. Sacquepée (1908) a montré que dans le paludisme, il y avait des ictères hémolytiques qui sont des accès de bilieuse en miniature. La fragilité globulaire a été décelée par Vincent et Dopfer (1908) chez les paludéens. Baur, Bocca, Tulasme, May ont confirmé ces faits en 1917 et 1918. Dans sa thèse de Bordeaux (1922), Obrenovitch a publié les recherches du professeur agrégé Dupérié qui viennent à l'appui de ces données, car elles indiquent la fréquence de la fragilité globulaire dans la malaria. Nous y reviendrons plus loin.

Quant aux hématies granuleuses, Armand, Delille, Paiseau, Lemaire les ont notées dans la bilieuse. Le professeur agrégé Dupérié, dans nos observations, signale leur abondance, et leur chiffre atteignait 10, 20, 60 par champ d'immersion.

Tout comme dans l'ictère des nouveau-nés (Sabrazès et Leurel), elles sont l'indice d'un processus d'hémolyse et de régénération sanguine. On peut donc écrire :

Érythrolyse = hémoglobinhémie = hémoglobinurie, ictère.

On d'a d'ailleurs jamais constaté des signes d'intoxication biliaire.

2° MAIS POURQUOI CETTE HÉMOLYSE MASSIVE ET BRUSQUE? — Ici nous entrons dans la pathogénie et nos observations ne nous apportent aucune solution (notamment au point de vue d'une crise hémoclasique). Aussi nous ne ferons que signaler les points qui nous ont paru intéressants.

a) *Rôle du paludisme*. — Nous connaissons le rôle indispensable (suffisant pour certains) que joue la malaria.

Mais nous savons aussi qu'il y a trois formes ou trois races (selon les théories) d'hématozoaires.

Le professeur agrégé Dupérié a remarqué que tous les paludéens qui faisaient de la bilieuse n'avaient pas au hasard du *vivax*, du *malariae* ou du *falciparum*. Dans tous les cas qu'il a observés, le docteur Dupérié a trouvé du *falciparum* seul ou associé au *vivax*; dans ce dernier cas, c'est à la saison où les formes de *vivax* succèdent aux formes de *falciparum* (février à juin) que les accidents ont apparu. De ce fait, dans l'hôpital qu'il dirigeait, tout paludéen porteur de *falciparum* de janvier à juin était traité par des doses très prudentes de quinine (Dupérié, *Gazette des sciences médicales de Bordeaux*, 1918 et 1919). Vincent et Rieux indiquent aussi la présence du *falciparum* dans la majorité des cas (Deeks et James, 87 p. 100, Panama, 1911). On sait que le *falciparum* est le plus hémolysant de tous les hématozoaires. Le professeur agrégé Dupérié (*in* Thèse Obrenovitch) a montré que dans les cas où la fragilité était notable, 83 fois p. 100 l'infestation était mixte (*falciparum* et *vivax*); dans 62 p. 100, il s'agissait de *falciparum*.

Il nous semble donc, d'après ces observations, que c'est dans les formes mixtes ou à *falciparum* que la bilieuse est la plus fréquente. Si l'on songe au faible pourcentage des bilieuses, et que cette affection se rencontre dans seulement certaines formes de *malaria*, le rôle de la forme parasitaire devient plus considérable. Cette association fréquente de *falciparum* et de *vivax* permettrait peut-être d'expliquer la distribution géographique de l'affection (1).

(1) Cette question est encore obscure, le désaccord entre les unicistes et les pluricistes existant toujours.

La présence constante de l'hématozoaire est enfin un argument contre la théorie de la bilieuse, maladie autonome. Les observations confirment ce qu'a écrit Le Dantec : « Au début, on trouve l'hématozoaire ; en pleine crise, il disparaît comme balayé dans le torrent circulatoire. »

b) *Rôle de la quinine.* — Nous connaissons le rôle hémolysant de la quinine (chap. I).

Cette étude a été faite par plusieurs auteurs, mais avant tout par Vincent et Dopler (1906). Ces derniers montreront que la fragilité globulaire augmente quand on donne ce médicament. Salanoue-Ipin (1906), à Hanoï, a provoqué l'hémolyse rapide et totale de 1 cc. de sang de paludéen en y ajoutant une goutte de solution de quinine à 1/100.

En 1918, Baur, Bocca, Tulasme confirment ces faits chez des paludéens de Macédoine et expérimentalement, sur le chien, ils ont vu cet alcaloïde produire une variation de H_1 de 0,54 à 0,60. Ces faits sont d'ailleurs en contradiction avec ceux de J. Camus (1903) qui n'obtint jamais d'hémoglobinurie quinique chez un chien (la contradiction n'est qu'apparente, car nous savons que l'hémoglobinurie exige pour se produire un terrain préparé par le paludisme). Garin, Bijon cependant ne croient pas à l'hémolyse quinique. Malgré ces protestations isolées, il est admis que la quinine peut produire ou accentuer une fonte globulaire quand elle est donnée à des doses assez fortes. Dans certains cas, l'hémoglobinurie se produit à des doses minimales. Il ne nous semble pas qu'on puisse invoquer alors une hémolyse produite par ce médicament d'une façon directe.

La quinine donnée à un paludéen peut agir par la quantité ou le moment de la prise.

Il est évident que si la quinine est donnée à fortes doses, par suite de son pouvoir hémolysant, elle accélérera la fonte globulaire.

Mais nous savons que des paludéens peuvent prendre des doses énormes de quinine sans présenter de la bilieuse ; bien plus, qu'un malade, la bilieuse passée, peut absorber ce sel impunément. Ceci s'est vu souvent, et Leroy (Thèse Paris, 1920)

rapporte un cas où la quinine, donnée au moment des accès, produisait de l'hémoglobinurie; rien dans l'intervalle. Ce fait avait été signalé surtout par Marchoux qui insistait sur le moment de la prise et non sur la quantité. Il semble qu'alors la quinine vienne donner une impulsion plus forte à la destruction globulaire qui se produit au moment de l'accès (May). D'ailleurs, les observations signalent que les malades font souvent un premier accès pour lequel la quinine est prescrite et ensuite, les jours suivants, de nouveaux accès avec hémoglobinurie. C'est dans des conditions identiques que Armand Delille, Paiseau, Lemaire ont observé des hémoglobinuries (1). Le docteur Dupérié a lui aussi observé que la quinine, nuisible à un moment donné, devenait inoffensive après la crise, quelle que soit la dose ingérée. La quinine peut donc produire de l'hémolyse. Dans d'autres cas, la quinine produit de l'hémoglobinurie même à petites doses. Il y a une intolérance acquise de l'individu, intolérance qui serait, d'après Gouzien, naturelle chez les créoles et les métis (Chap. I). Peut-on ici invoquer une pathogénie identique à celle des éruptions quinquiques? C'est ce que s'était demandé Leroy, qui obtint un choc hémoclasique net avec ce sel, mais pas d'hémoglobinurie.

Cette question de l'anaphylaxie a d'ailleurs été appliquée à la bilieuse par certains auteurs. Cardamalis et David y voient un phénomène anaphylactique. Pour Cleeland (1919), il y aurait une sensibilisation de l'organisme aux antigènes constitués par les cadavres des hématozoaires. La quinine, en tuant le parasite, pourrait à un moment libérer une dose déchaînant d'antigène.

Porak voit, dans la bilieuse, de l'autoanaphylaxie qui, dans le cas d'hémoglobinurie quinique, serait déclanchée par la quinine et non par la schizogonie (Société médicale des hôpitaux, 1918). Ascoli (*Malaria*, 1917) voit aussi dans ce syndrome un phénomène de choc. Le processus colloïdal permettrait d'expli-

(1) Nous avons pu nous-même en observer deux cas similaires pendant notre séjour en Orient.

quer la brusquerie de la fonte globulaire et, par suite, des phénomènes cliniques qui sont semblables aux accidents sériques (Porak) par leur mode d'apparition.

Il est évident que trois des éléments de cette affection et non des moindres peuvent provoquer de la colloïdoclasie. L'accès fébrile, pour Abrami-Senevet (1919), est un choc hémoclasique; le froid est aussi un facteur de déséquilibre colloïdal (Widal); enfin, la quinine peut agir de même.

Nos observations ne nous apportent aucun éclaircissement; d'ailleurs, dans la plupart des cas, les doses de quinine étaient assez fortes et il ne s'agissait pas d'idiosyncrasie.

Le problème est d'autant plus compliqué que, dans le paludisme, la cause de la fragilité globulaire n'est pas connue. Vincent et Dopter, voulant assimiler la bilieuse à l'hémoglobinurie paroxystique, n'ont pas noté l'absence de l'antisensibilisatrice, ni la présence d'hémolysine.

Pour Le Dantec, l'hémolyse viendrait d'une déminéralisation du plasma. La présence d'une hémolysine cependant est affirmée par Christophers, Bentley, de Blasi. De Blasi aurait trouvé le sérum de paludéen hémolysant 11 fois sur 43, pour la fièvre tropicale. Barratt et Yorke ne l'ont pas décelée. Leroy (Thèse de Paris, 1920) aurait trouvé une isosensibilisatrice. La toxine hémolysante viendrait ou de l'hématozoaire, ou des tissus (rate notamment).

Si on admet une toxine palustre, on peut comprendre qu'un accès, survenant chez un individu à globules déjà fragiles et rendus plus vulnérables par la quinine, puisse provoquer une hémolyse massive, au lieu de la destruction globulaire habituelle décelée par May.

Ou bien la quinine, donnée à fortes doses, pourrait, en outre de son rôle hémolysant, libérer les toxines des hématozoaires qu'elle détruit et déterminer ainsi une sorte de réaction d'Herxheimer.

Dans le cas d'intolérance, la dose trop faible ne peut produire l'hémolyse. Peut-être alors s'agit-il d'un choc hémoclasique qui, au lieu de se déceler cliniquement par une réaction cutanée, se

localise sur le point faible de l'organisme, les globules rouges, en l'espèce, et cette érythrolyse est le résultat du déséquilibre colloïdal.

Enfin, expérimentalement, l'injection de stoma globulaire aurait déterminé de l'hémolyse (Baratt et Yorke, 1911).

En résumé la quinine est une des causes de l'hémoglobinurie (nous avons vu qu'elle n'est pas la seule) et son mode d'action, sans doute multiple, est encore mal élucidé. Il semble qu'à un moment donné, plusieurs causes viennent s'accumuler pour affaiblir l'organisme (parasitisme mixte, fragilité globulaire au maximum, multiplication de l'hématozoaire) et la quinine vient donner la chiquenaude qui déclanche l'hémolyse massive et brusque.

Le point encore mal expliqué est, en effet, la brusquerie du phénomène; c'est pour cela que divers auteurs ont voulu en faire de l'anaphylaxie, seule explication nette que l'on peut donner dans les cas où les faibles doses causent ce syndrome. Des confirmations sont nécessaires, mais certains auteurs l'admettent (Arnozan et Carles, *Précis de consultations*, 1922, p. 340).

CONCLUSIONS

1° Par suite d'un usage continu de la quinine (comme il est réalisé dans la prophylaxie et le traitement du paludisme), un individu peut se sensibiliser à ce médicament. Ce fait nous paraît peu fréquent;

2° Cliniquement, cette intolérance acquise se traduit, comme l'idiosyncrasie, par des réactions cutanées : érythème, urticaire, parfois purpura et eczéma et des troubles viscéraux du type anaphylactique;

3° On trouve au début de ces accidents la crise hémoclasique, indice d'un déséquilibre colloïdal (Widal). La cutiréaction est positive (Boërner) avec des solutions diluées de quinine;

4° Le traitement antianaphylactique confirme la pathogénie de ces troubles morbides, car la désensibilisation est possible par la méthode des doses faibles et croissantes de Besredka (Héran et Saint-Girons, O'Malley, Dupérié);

5° La quinine, au cours du paludisme, peut provoquer une crise de bilieuse hémoglobiniurique. Dans nos observations, il s'agissait de paludéens à infestation mixte (*falciparum et vivax*), c'est-à-dire de malades à fragilité globulaire maxima (Dupérié);

6° En présence d'un accès de bilieuse, si on soupçonne la quinine (car ce syndrome peut être déterminé par d'autres facteurs), on supprimera ce médicament. Cette affection résultant d'une érytolyse massive, on donnera au malade du chlorure de calcium, antihémolysant (Vincent) et des injections de sérum hypertonique pour renforcer la résistance globulaire (Le Dantec) et faciliter la diurèse. On soutiendra l'état général;

7° La pathogénie de cet accident est complexe et encore

obscur. La fragilité globulaire du paludisme est à la base de l'affection. La quinine agit de plusieurs façons. Si l'hémoglobinurie apparaît à la suite de faibles doses (quelques centigrammes), l'action directe du médicament ne peut être invoquée. Peut-être s'agit-il de colloïdoclasie ? Ces faits sont rares. Le plus souvent, donnée à doses moyennes ou fortes, la quinine, qui est un hémolyseur, accélère la fonte globulaire, mais surtout son action paraît dépendre du moment de l'administration (Marchoux), car c'est en période d'accès palustres qu'elle détermine souvent ce syndrome et ne produit rien dans l'intervalle. La reprise du traitement quinqué peut se faire dès l'accès terminé ; par prudence, on appliquera la méthode de Job (Voir § 8) ;

8° Si l'hémoglobinurie apparaît à la suite de doses minimales de quinine, en employant des doses anaphylactisantes, on peut faire tolérer le médicament. On commencera par 1 centigramme le premier jour, 2 le second, 4 le troisième, 8 le quatrième, 10 le cinquième, 20 le sixième, ensuite on augmente de 10 centigrammes par jour pour faire 1 gramme le quatorzième jour. On peut donner simultanément du chlorure de calcium (Job) ;

9° Un traitement sérieux du paludisme est la meilleure prophylaxie de la bilieuse, car nous avons vu le rôle capital joué par la malaria dans la genèse de cette affection ;

10° La quinine sera donnée cependant avec prudence aux paludéens à parasitisme mixte, principalement au printemps, surtout s'ils sont fortement anémiés, à plus forte raison si on a constaté chez eux une fragilité globulaire marquée (Dupérié).

VU, BON A IMPRIMER :

Vu : *Le Doyen,*

Le Président.

D^r C. SIGALAS.

SABRAZÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 22 juin 1922.

Pour le Recteur de l'Académie :

Le Doyen délégué,

D^r C. SIGALAS.

BIBLIOGRAPHIE

- ARMAND-DELILLE, PAISSEAU. — Caractère de la bilieuse observée en Macédoine. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, Paris, 1917.
- ABATUCCI. — Syndrome hémoglobinurique des pays chauds, 1913.
- ARMAND-DELILLE, ABRAMI, etc. — Le paludisme macédonien, 1917.
- ABRAMI et SÈNEVET. — Pathogénie de l'accès palustre. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, Paris, juin 1919.
- ACHARD et AYNARD. — Les globulins dans l'anaphylaxie. *Semaine médicale*, 1909, p. 347.
- ACHARD et FLANDIN. — Intolérance médicamenteuse et recherche de l'anaphylaxie passive. Société de biologie, 1914.
- AMEUILLE, SOURDEL, MARCORELLE. — Un cas de bilieuse. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, Paris, 1918.
- AMBLARD et ESSBACH. — Un cas de bilieuse par laquage du sérum. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, Paris, 1917, p. 814.
- ANDREWS. — The behaviour of the leucocytes in infection and immunity. *Lancet*, juillet 1910.
- ARTHUS. — Séro-anaphylaxie du chien. Séro-anaphylaxie du lapin. *Semaine médicale*, 1909, p. 212.
- ARNOZAN et CARLES. — Précis de thérapeutique, édition 1921. Précis de consultations, 1922.
- ASCOLI. — La malaria. *Policlinica*, Roma, 1919.
- AUBERTIN. — Thèse de Bordeaux, 1921-1922.
- AUTRIC. — Réaction d'Herxheimer dans le paludisme. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 1919, p. 78.

- AYNAUD. — Les globulins. Traité du sang Gilbert Weinberg.
— Modification des globulins à l'état pathologique. *Archives médicales des maladies des vaisseaux et du cœur*, 1911.
- BAUR, BOCCA, TULASME. — Résistance globulaire. Paludisme. Quinine. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, Paris, 1918, p. 250.
- BACELLI. — *Giornale Napoli Malaria*, 1909.
- BARRATT. — Recherches sur la bilieuse. *Annales de parasitologie*, Liverpool, 1913, p. 367; 1909, p. 256.
- BASSETT. — Un cas de bilieuse. *Journal de médecine tropicale*, 1907, p. 70.
- BAZELIS. — Thèse Lille, 1896.
- BERGERON et PROUST. — *Annales d'hygiène*, 1876.
- BÉRENGER, FÉRAUD. — Intoxication quinique et paludisme. *Archives de médecine navale*, 1910.
- BERTHIER. — Pathogénie de l'hémoglobinurie. *Archives de médecine expérimentale*, 1896, p. 628.
- BESREDKA. — Vaccination antianaphylactique. Société de biologie, 1908.
— Anaphylaxie. Antianaphylaxie. Paris, 1917.
- BIELD et KRAUS. — Exper. studien u. anaphylaxie. *Wien. med. Klin. Woch.*, 1909, p. 363, et *Zeitsch. f. immunit. u. exp. therap.*, 1910, p. 205.
- BIÉRAUD. — Idiosyncrasie quinique caractérisée par des hémorragies multiples. *Annales d'hygiène coloniale*, 1913.
- BIJON. — Études expérimentales sur la quinine dans la bilieuse. *Bulletin de pathologie exotique*, 1915.
- BLOCH (M.). — Thèse de Paris, 1914.
- BOERNER. — A skin reaction to quinine. *Journ. med. Associat.*, Chicago, 1917.
- BOUNOZIS. — *Grèce médicale*, 1907.
- BOYÉ. — Relations entre la consommation de quinine et la bilieuse. *Annales d'hygiène médicale coloniale*, 1914, p. 68.
— Un cas de bilieuse. *Annales d'hygiène médicale coloniale*, 1912, p. 364.
- BROCC. — Précis atlas de dermatologie, 1921.

- BROCC, BESNIER, JACQUET. — Pratique dermatologique.
- BRÜCK. — Études sur les éruptions médicamenteuses. *Munch. med. Woch.*, 1910 et 1911.
- CAMUS (J.). — Thèse de Paris, 1902.
- CAN. — Coryza quinique. *British. med. Journal*, Londres, 1906.
- CAY (M.). — Quinine et bilieuse. *Ind. med. Gazette*, 1907.
- CARNOT. — Les tilieuses. *Paris médical*, 1917.
- CARDAMATIS. — Étiologie de la bilieuse. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 1910, p. 104; *Grèce médicale*, 1900.
- Anaphylaxie et bilieuse. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 1912, p. 521.
- CARREAU. — Méthémoglobinurie quinique. Pointe-à-Pitre, 1891.
- CHAUFFARD. — Les ictères hémolytiques. *Semaine médicale*, 1908.
- CHEVALIER. — Éruptions quiniques, 1880.
- CLAVAE. — Deux cas d'hémoglobinurie quinique. *Gazette hebdomadaire*, 1896.
- CLARAC. — Deux cas d'hémoglobinurie quinique. *Archives de médecine navale*, 1896, p. 277; Congrès de médecine, 1900.
- CLARAC et GRALL. — Traité de pathologie exotique.
- CLEELAND. — La bilieuse est-elle de l'anaphylaxie? *Journal tropical*, London, 1909, p. 302.
- COLE. — Drug exanthèmes. *Cleveland med. Journal*, 1911.
- COSTE. — *Archives de médecine militaire*, 1906.
- CORRE. — Méthémoglobinurie quinique. *Bulletin de thérapeutique*, 1892.
- CREUZÉ. — *Journal de thérapeutique*, 1878, p. 813, Paris.
- CREYX, PIÉCHAUD, DARAIGNEZ. — *Journal de médecine de Bordeaux*, 25 juin 1922.
- CRICHLAW (N.). — Blackwater-fever in Salomon Iles. Analyse dans *Archives de médecine et de pharmacie militaires*, janvier 1922.
- DABNEY. — Idiosyncrasy to quinine. *New-Orleans Journ.*, 1903.
- DAHIER. — Précis de dermatologie, 1921.
- DAVID. — Pathogénie de la bilieuse. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 1914, p. 509.
- D'AGOSTINO. — Tomassi Napoli, 1920.
- DEADERICK. — Blackwater-fever. Analyse de 30 cas. *New-York med. Journal*, 1914, p. 873.

- DEADERICK. — Clinical observat on black-fever. *Gulf States. Med. Journal*, 1910, et *Internat. clin.*, Philadelphia, 1902.
- Pathogénie de la bilieuse. *J. med. Assoc.*, Chicago, 1907.
- DE BLASI. — *Archives de médecine navale*, Rome, 1918; *Giornale Napoli Malaria*, 1909.
- DEBOUGNIE. — Sur la bilieuse. *Archives médicales belges*, 1907.
- DECHAMBRE. — *Dictionnaire des sciences médicales*.
- DÉ PEYRELONGUE. — Anaphylaxie. *Semaine médicale*, 1911, p. 463.
- DE WAELE. — De la coagulation du sang dans l'anaphylaxie. *Zeisch. immun. u ex. therap.*, Iéna, 1912, p. 314.
- Anaphylaxie, phénomène cellulaire et humoral. *Société de biologie*, 1912, p. 195.
- DICKSON. — Thèse de Lyon, 1896.
- DUBREUILH (W.). — Précis de dermatologie, édition 1921.
- DUMAS. — Hémoglobinurie quinique. *Archives de médecine navale*, 1897, p. 291.
- DUFOUR et CRAW. — Utilisation des phénomènes de choc dans les hémorragies. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, Paris, 1914, p. 979.
- DUTT. — Aperçu sur la bilieuse. *Ind. med. Gaz.*, Calcutta, 1916, p. 460.
- DUPÉRIÉ (R.). — Note sur la parasitologie du paludisme. *Gazette hebdomadaire des sciences médicales*, Bordeaux, 1918.
- Note sur le traitement du paludisme. *Gazette hebdomadaire des sciences médicales*, Bordeaux, 1919.
- Résistance globulaire dans la malaria. Thèse Obrenovitch.
- EDLAVITCH. — Cutaneous reaction to quinine in quinine idiosyncrasy. *J. med. Assoc.*, Chicago, 1919, p. 1832.
- FINIZIO. — Anafilasse per il latte di mucca. *Therap. antianafil. pediatrica*, 1911, p. 641.
- FIRKET. — Étiologie de la bilieuse. Congrès de médecine, 1900.
- FINCK. — Blackwater-fever. *Lancet*, 1910, p. 847.
- FILIA. — Emoglobin da malaria. *Revist. clinica*, Napoli, 1909.
- FOOTNER. — Sur quelques symptômes suivant l'ingestion de quinine. *Lancet*, London, 1918, p. 16.
- FORAN. — Etiology of blackwater-fever. *J. med. tropical*, 1909.

- FORNARI. — Thèse Paris, 1895.
- FONTOYMONT. — Bilieuse à Madagascar. *Presse médicale*, 1908.
- FORSYTH. — Sur 3 cas de bilieuse. *Indian Gazette*, 1915.
- FOUSTANOS. — *Grèce médicale*, avril 1900.
- FRIEDBERGER. — *Zeist. u. immunit. exp. therap.*, 1910, p. 665.
- FRÈRE. — Deux cas de bilieuse. *Lancet*, 1910.
- GARIN et GIRARD. — Contribution à l'étude de la bilieuse. *Journal de physiologie et de pathologie*, 1917.
- Résistance globulaire et paludisme. Société de biologie, 1917.
- GASKELL. — Note de blackwater-fever in Macedonia. *Ann. parasitologie*, Liverpool, 1920.
- GAUCHER. — Maladies de la peau. Traité Brouardel-Gilbert.
- GAUCHER et GOUGEROT. — Un cas d'eczéma quinique localisé à la face. *Bulletin de la Société de dermatologie*, 1912, p. 332.
- GORRON. — Thèse de Paris, 1885.
- GOUGEROT et BLANCOUTIER. — *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, mai 1922.
- GOUZIEU. — Parapaludisme. Traité Grall-Clarac.
- GUILLON. — Étiologie de la bilieuse hémoglobininurique. *La clinique*, 1909, p. 209.
- HANNEMAN. — *Munch. med. Woch.*, 1917, p. 439.
- HARALAMB. — Éruption quinique confondue avec la syphilis. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, 1893, p. 1145.
- HARFORD. — Un cas de bilieuse. *Lancet*, 1910.
- HATORI. — La bilieuse à Formose. *Annals tropic.*, Liverpool, 1914.
- HAYEM. — Publications sur le sang.
- HAGUENAU et WALLERY-RADOT. — Société de biologie, 1922, p. 1000.
- HÉRAN et SAINT-GIRONS. — Anaphylaxie à la quinine chez un paludéen. *Paris médical*, 1917, p. 161.
- HEBBS. — Dermatitis localisée due à la quinine. *Proctologist*, Saint-Louis, 1910, p. 219.
- HUG-HAGAN. — Un cas d'éruption quinique. *Bulletin médical*, 1891, p. 608.
- IOTINESCU. — Érythème quinique. *Spitalul*, Bucarest, 1906, p. 247.
- JACCOUD. — *Dictionnaire de médecine et de chirurgie*.
- JOB. — Traitement de la bilieuse. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, Paris, 1917.

- JOHNSTON. — *Journal of cutaneous diseases*, 1896.
- JOUENNE. — Thèse de Paris, 1909.
- JOURNAL MÉDICAL FRANÇAIS. — Coagulation du sang, 1922; Anaphylaxie, 1913; Anaphylaxie et antianaphylaxie, 1922; L'asthme, 1921.
- KANELIS. — *Bulletin général de thérapeutique*, 1895, p. 90.
- Sur la bilieuse. *Progrès médical*, 1896, p. 227; *Revue de médecine*, 1908.
- KELSH et KIENER. — Maladies des pays chauds.
- KERAMOPOULOS. — *Presse médicale*, 24 juin 1922, p. 544.
- KETCHEN. — *British medical Journal*, 1906.
- KLAÜSNER. — *Münch. med. Woch.*, 1910, p. 1983.
- KOCH. — Über Schwarzwasserfieber. *Archiv für schiff und tropen hygiene*, 1899; *Journal tropical*, july, 1899.
- KOCPAWESSKI. — Thèse de Paris, 1920.
- KOLHBRUGGE. — *Arch. f. sch. med. tropen hygiene*, 1899.
- KOLMER. — *Bull. Johns Hopkins. Hosp.*, may 1917.
- KORYBRET DASKIEWICKS. — Érythème quinique simulant la scarlatine. *Med.*, Varsovie, 1907.
- LAUMONIER. — Anaphylaxie. *Revue de chimiothérapie*, janvier 1921.
- LAVERAN. — Traité du paludisme, 1908.
- LAHILLE (A.). — Deux cas de bilieuse. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1915.
- LABBÉ et HAGUENAU. — Anaphylaxie à l'antipyrine. *Presse médicale*, 1921.
- LE BLANC. — *New-Orleans Journal*, 1906.
- LE DANTEC. — Précis de pathologie exotique, édition 1911.
- LÉGER (M.). — Hématologie de la bilieuse. *Annales de médecine coloniale*, 1907.
- LEURET. — Les ictères hémolytiques (Voir thèse Gauvenet, 1911, Bordeaux).
- LE HELLO. — Thèse de Paris, 1917.
- LE NOIR et RICHET fils. — Reproduction expérimentale de l'anaphylaxie par la cuti-réaction. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, Paris, juillet 1921.
- LE MOAL. — Considérations sur l'hémoglobininurie des paludéens. *Archives de l'hygiène coloniale*, 1907, p. 258.

- LE MOINE. — Thèse de Bordeaux, 1921-1922.
- LEVASSOR. — Thèse de Paris, 1884.
- LE VILAIN. — Thèse de Bordeaux, 1918.
- LEROY. — Thèse de Paris, 1920.
- LESNÉ. — *In* thèse Barnathau, Paris, 1911.
- LITTRÉ. — *Dictionnaire de médecine*.
- LONGSCOPE. — *Journal med. Assoc.*, Chicago, novembre 1916.
- MAY (E.). — Fragilité globinurique et paludisme. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, Paris, 22 février 1918.
- MANSON. — Malariae diseases.
- MANOILOFF. — *Central*, Iéna, 1913.
- MOLOW. — Ein fall von schwarzwasser-typhus. *Med. Klin.*, 1910.
- MAYOR. — Blackwater-fever. *J. M. tropical*, London, 1910.
- MATHIS. — *Annales d'hygiène et de médecine coloniales*, 1910.
- MANQUAT. — Précis de thérapeutique.
- MARTINET. — Médicaments usuels.
- MACKINNON. — Idiosync. to quinine. *Brit. med. Journal*, 1920, p. 258.
- MILIAN. — La quinine et ses inconvénients. *Gazette des hôpitaux*, 1895.
- MARSHALL. — A case of blackwater-fever, *Lancet*, 1910.
- MORESCHI. — *Policlinica*, Roma, 1920.
- MAURIAC. — *Journal de médecine*, Bordeaux, 1922, p. 83.
- MELTZER. — *Munch. med. Woch.*, 1918, p. 930.
- MOROW (P.). — *New-York med. Journ.*, 1880.
- MOOK. — Antiréactif à la quinine. *Annal. dermat. syphil.*, 1920.
- MARCHOUX. — La bilieuse hémoglobininurique. Congrès de médecine, 1900.
- MANNABERG. — Malariae diseases. Philadelphia, 1903.
- NOLF. — De l'anaphylaxie. *Archives internationales de physiologie*, 1910, p. 107.
- NICOLLE. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, p. 136.
- NIGHTINGALE. — *Transvaal medic.*, 1909.
- OBRENOVITCH. — Thèse Bordeaux, 1922.
- O'CONNOR. — Un cas de dermatite quinique. *Press. circ.*, London, 1906.
- OTTO. — *Munch. med. Woch.*, 1907.
- OLWIG. — *Med. bericht u. deutsch. schutz.*, 1903.

- O'MALLEY et DE WAYNE. — Cutaneous reaction and desensit in quinin idiosyncrasy. *Arch. med. Chicago*, 1919.
- OUDJAN. — Thèse Paris, 1896.
- PAISSEAU. — Paludisme et fièvre hémoglobinnurique. *Traité Sergent et Ribadeau-Dumas*, 1921.
- PAGNIEZ. — Anaphylaxie. *Traité Vidal, Roger, Teissier*.
- PAGNIEZ et VALLÉRY-RADOT (P.). — Étude d'un cas d'urticaire, anaphylaxie et antianaphylaxie alimentaire. *Presse médicale*, 1916, p. 529.
- PAPON. — Thèse Montpellier, 1919.
- PARDI. — Recherches sur les plaquettes au cours de l'anaphylaxie. *Archives italiennes de biologie*.
- PARROT. — Malaria, 1915.
- PEPPER. — Coagulation du sang et anaphylaxie. *J. inf. diseases*, Chicago, 1914, p. 476.
- PEREIRA CABREIRA. — Anafilaxia per la quinina. *Revist. med. et chirurg.*, Madrid, 1912.
- PORAK. — Biliéuse et autoanaphylaxie. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, Paris, 1918.
- POLHMANN. — *Munch. med. Woch.*, 1912; *J. med. tropical*, 1908.
- PLEHN. — *Trop. hygiene*, Iena, 1906; *Deutsch. med. Woch.*, 1902 et 1905; *Die malaria afrikan*, 1902; *Arch. f. Sch. u tropen hygiene*, 1899.
- RATT. — Sur les plaquettes. *Arch. f. exp. path. pharmacol.*, 1903.
- RAVAUT et WEISSENBACH. — *Gazette des hôpitaux*, février 1911.
- REGNAULT. — *Archives de médecine navale*, 1905.
- REYNAUD. — Réflexions sur la biliéuse. *Revue médicale*, 1909, p. 565.
- REYNOLDS. — Blackw. fever. *Mag. London School.*, 1916.
- RICKLIN. — Exanthème quinique. *Bulletin médical du Nord*, 1896, p. 536.
- RICHT (Ch.). — L'anaphylaxie.
- ROBNEY (W.). — Quinin rash. *Boston med. Journal*, 1902, p. 362.
- ROCH et SCHIFF. — Anaphylaxie à la pomme de terre. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, Paris, 1921.
- ROCH et SALOZ. — Anaphylaxie à la farine de lin. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, Paris, 1921.

- ROCHEACH. — Thèse Paris, 1897.
- ROUSSEAU. — Thèse Paris, 1886.
- ROSENBUCH. — Eruption scarlatinif. due à la quinine. *Central. für med. Wissenb.*, 1890.
- ROLFE. — Black wat. fever. *Californ. States J.*, 1914.
- RUGE. — Einf. in stud. malariakrank. Iéna, 1906.
- RUYSSEN. — Érythème quinique. *Bulletin médical du Nord*, 1896, p. 536.
- ROSS et LOW. — *Journal of tropical medec.*, 1903, p. 138.
- SABRAZÈS. — Plasmodies et hématies granuleuses dans le paludisme. *Archives médicales des vaisseaux et du cœur*, 1910, p. 168.
- SABRAZÈS et LEURET. — Hématies granuleuses dans l'ictère des nouveau-nés. Société de biologie, 1900, p. 43.
- SACQUEPÉE. — *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, Paris, 1908.
- SACERDOTTI. — Sur les plaquettes dans l'anaphylaxie. *Arch. scien. mediche*, 1911, p. 127.
- SAMBON. — *Journal of tropical medec.*, 1899.
- SALANOUÉ-IPIN. — Le paludisme au Tonkin, 1906.
- STEPHENS. — Études sur la bilieuse. *Annât. trop. parasitolog*, 1916; Internat. Congrès med., London, 1919.
- STEPHENS and CHRISTOPHERS. — Pratical study of malaria, 1904.
- STOWERS. — Drug eruptions. *Hospital London*, 433, 1910.
- STELWAGON. — *Journal of cutaneous diseases*, 1902, p. 13.
- SUMBRINT. — Idiosyncrasy to quinine. *Pacif. J. med.*, 1903.
- THOMAS. — Thèse de Bordeaux, 1895.
- TROPEANO. — *Giornali Napoli*, 1908.
- TROUSSEAU et PIDOUX. — Traité de thérapeutique.
- THIBIERGE. — Éruption quinique à forme bulleuse, à élément unique chez une femme sensible à l'antipyrine. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, Paris, 1906, p. 120.
- VINCENT et RIEUX (J.). — Traité de médecine Vidal, Roger, Teissier.
- VINCENT et DOPTER. — Pathologie de la bilieuse. Société de biologie, 1905; Nouvelles recherches, 1906.
- VEDY. — Bilieuse au Congo, 1907.
- VOGEL. — *Med. munch. Woch.*, 1919, p. 30.

- WILES. — Éruption quinique. *Massach. M. J. Boston*, 1903, p. 199.
- WELCH. — Éruption quinique. *Revue bibliographique*, 1892, p. 371.
- WENDLAND. — *Med. bericht ub. Deutsch. Schus. Gebeite*, 1903.
- WILPERSHON. — *Revue de biologie*, 1894.
- WHIPPLE. — Patholog. of black. wat fever. *Julf States J. M.*, 1910.
- WILLIAMS. — Blackw. fever. *J. M. tropical London*, 1919.
- WALKER. — *Brit. Journal of dermat.*, 1893; *Journal of med. rechearches*, 1917; *Journal médical français*, 1918. Article sur l'asthme.
- WOOD. — Quinish rash with report of a case. *Therapeutic Gazette*, 1902, p. 8.
- WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD. — Hémoglobininurie paroxystique auto-anaphylaxie. *Semaine médicale*, 1913.
- WIDAL, JOLTRAIN, BRISSAUD. — Rech. d'ordre anaphylact. dans l'urticaire. Société médicale des hôpitaux, Paris, 1914.
- WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD. — Phénomènes de choc en clinique. *Presse médicale*, avril 1920.
- WIDAL. — Congrès de médecine de Strasbourg, 1921.
- WIDAL et VALLERY-RADOT. — Anaphylaxie à l'antipyrine. *Presse médicale*, 1920.
- WIDAL. — L'anaphylaxie médicamenteuse. *Progrès médical*, 1921 (Voir bibliographie dans les diverses publications de cet auteur et de ses élèves).
- YOFE. — Bilieuse en Palestine. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 1914.
- ZIELER. — *Munch. med. Wosch.*, 1912, 1641.
- ZIEMANN. — *Cong. internat. med.*, 1900.
- YERSIN. — *Archives de médecine coloniale*, 1893.

